

**Untersuchungen zum Einsatz des  
Therapeutischen Drug Monitorings  
von Clozapin, Olanzapin und Risperidon  
bei stationären und ambulanten Patienten  
des Zentrums für Seelische Gesundheit  
im Klinikum Stuttgart**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Renné, Daniel

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Wieland

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Batra

Meinen Eltern und meiner Frau Andreea

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Aktuelle Situation antipsychotischer Pharmakotherapie.....	1
1.2	Einführung in die Gruppe der Antipsychotika.....	3
1.2.1	Einteilung von Antipsychotika nach antipsychotischen Äquivalenzdosen.....	3
1.2.2	Einteilung von Antipsychotika nach atypischen Eigenschaften.....	4
1.2.3	Indikationen für Antipsychotika.....	5
1.2.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	5
1.3	Einführung in das Therapeutische Drug-Monitoring.....	8
1.3.1	Therapeutische Referenzbereiche.....	10
1.3.2	Dosisbezogene Referenzbereiche.....	11
1.3.3	Pharmakokinetik und Metabolit-/Parent-Verhältnisse.....	12
1.3.4	Steady-State im TDM von Psychopharmaka.....	15
1.3.5	Schlussfolgerungen zum TDM.....	15
1.4	Einführung Clozapin.....	15
1.5	Einführung Olanzapin.....	18
1.6	Einführung Risperidon.....	21
1.7	Das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin im Klinikum Stuttgart.....	23
1.8	Das Zentrum für Seelische Gesundheit im Klinikum Stuttgart.....	24
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>25</b>
2.1	Untersuchungsmethoden durch das Labor.....	25
2.1.1	Konzentrationsbestimmungen im Plasma mittels LC-MS/MS.....	25
2.1.2	Verwendete Geräte und Materialien.....	25
2.2	Analytischer Ablauf im Labor.....	26
2.2.1	Notwendige Vorarbeiten.....	26
2.2.2	Probenvorbereitung.....	26
2.2.3	Hochdruckflüssigkeitschromatographie.....	27
2.2.4	MS-Parameter der untersuchten Medikamente.....	27
2.2.5	Einflussgrößen.....	28
2.2.6	Mitteilung der Ergebnisse.....	28
2.3	Patienten und Auswertung der medizinischen Daten.....	28
2.3.1	Diagnose.....	29
2.3.2	Remission.....	29
2.3.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	30

2.4	Auswertung der pharmakokinetischen Daten.....	31
2.5	Statistische Methodik.....	31
2.5.1	Rechnungen und verwendete Programme.....	32
2.6	Zielsetzung.....	32
3.	Ergebnisse.....	34
3.1	Gesamtpatientenkollektiv.....	34
3.1.1	Altersverteilung.....	34
3.1.2	Geschlechterverteilung.....	34
3.1.3	Diagnosegruppen.....	34
3.1.4	Komedikation.....	35
3.1.5	Behandlungsdauer.....	35
3.2	Clozapinpatientenkollektiv.....	36
3.2.1	Altersverteilung.....	36
3.2.2	Geschlechterverteilung.....	37
3.2.3	Diagnosen.....	37
3.2.4	Komedikation.....	38
3.2.5	Behandlungsdauer.....	38
3.3	Olanzapinpatientenkollektiv.....	39
3.3.1	Altersverteilung.....	39
3.3.2	Geschlechterverteilung.....	40
3.3.3	Diagnosegruppen.....	40
3.3.4	Komedikation.....	41
3.3.5	Behandlungsdauer.....	41
3.4	Risperidonpatientenkollektiv.....	42
3.4.1	Altersverteilung.....	42
3.4.2	Geschlechterverteilung.....	43
3.4.3	Diagnosegruppen.....	43
3.4.4	Komedikation.....	44
3.4.5	Behandlungsdauer.....	44
3.5	Dosierungen und pharmakokinetische Kenngrößen im Clozapin-Kollektiv.....	45
3.5.1	Tagesdosen.....	45
3.5.2	Clozapinkonzentrationen.....	47
3.5.3	Norclozapinkonzentrationen.....	48
3.5.4	Plasmakonzentrationen und Patienten innerhalb und außerhalb des therapeutischen Referenzbereichs.....	49
3.5.5	Dosisbezogener Referenzbereich.....	50
3.5.5.1	C/D und Alter.....	53
3.5.5.2	C/D und Geschlecht.....	55

3.5.6	Metabolit-/Parent-Quotienten.....	56
3.5.6.1	M/P und Alter.....	59
3.5.6.2	M/P und Geschlecht.....	61
<b>3.6</b>	<b>Dosierungen und pharmokinetische Kenngrößen im Olanzapin-</b>	
	<b>Kollektiv.....</b>	<b>62</b>
3.6.1	Tagesdosen.....	62
3.6.2	Olanzapinkonzentrationen.....	63
3.6.3	DM-Olanzapinkonzentrationen.....	65
3.6.4	Plasmakonzentrationen und Patienten innerhalb und außerhalb des Therapeutischen Referenzbereichs.....	66
3.6.5	Dosisbezogener Referenzbereich.....	67
3.6.5.1	C/D und Alter.....	69
3.6.5.2	C/D und Geschlecht.....	71
3.6.6	Metabolit-/Parent Quotienten.....	72
3.6.6.1	M/P und Alter.....	76
3.6.6.2	M/P und Geschlecht.....	78
<b>3.7</b>	<b>Dosierungen und pharmakokinetische Kenngrößen im Risperidon-</b>	
	<b>Kollektiv.....</b>	<b>79</b>
3.7.1	Tagesdosen.....	79
3.7.2	Risperidon (+9-OH-Risperidon)-Konzentration.....	80
3.7.3	9-OH-Risperidon-Konzentration.....	81
3.7.4	Plasmakonzentrationen und Patienten innerhalb und außerhalb des Therapeutischen Referenzbereichs.....	83
3.7.5	Dosisbezogener Referenzbereich.....	83
3.7.5.1	C/D und Alter.....	86
3.7.5.2	C/D und Geschlecht.....	88
3.7.6	Metabolit-/Parent-Quotienten.....	89
3.7.6.1	M/P und Alter.....	92
3.7.6.2	M/P und Geschlecht.....	94
<b>3.8</b>	<b>Klinischer Behandlungsverlauf</b>	
	<b>des Clozapin-Patientenkollektivs.....</b>	<b>95</b>
3.8.1	Remission und deren Assoziation mit dem therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich sowie dem M/P-Quotienten.....	95
3.8.2	Affektivität und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich.....	96
3.8.3	Antriebsniveau und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich.....	97
3.8.4	Psychotische Symptomatik und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich.....	98

<b>3.9 Klinischer Behandlungsverlauf</b>	
<b>des Olanzapin-Patientenkollektivs.....</b>	<b>99</b>
3.9.1 Remission und Assoziation mit dem therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich sowie dem M/P-Quotienten.....	99
3.9.2 Affektivität und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich.....	101
3.9.3 Antriebsniveau und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich.....	102
3.9.4 Psychotische Symptomatik und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich.....	104
<b>3.10 Klinischer Behandlungsverlauf</b>	
<b>des Risperidon-Patientenkollektivs.....</b>	<b>105</b>
3.10.1 Remission und Assoziation mit dem therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich sowie dem M/P-Quotienten....	105
3.10.2 Affektivität und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich.....	106
3.10.3 Antriebsniveau und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich.....	106
3.10.4 Psychotische Symptomatik und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich.....	107
<b>3.11 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</b>	
<b>im Clozapin-Patientenkollektiv.....</b>	<b>109</b>
3.11.1 Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Bereich und M/P-Quotienten.....	109
<b>3.12 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</b>	
<b>im Olanzapin-Patientenkollektiv.....</b>	<b>111</b>
3.12.1 Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Bereich und M/P-Quotienten.....	111
<b>3.13 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</b>	
<b>im Risperidon-Patientenkollektiv.....</b>	<b>113</b>
3.13.1 Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Bereich und M/P-Quotienten.....	113
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>117</b>
<b>4.1 Patienten.....</b>	<b>117</b>
<b>4.2 Auswertung der Patientendaten.....</b>	<b>119</b>
<b>4.3 Therapeutisches Drug-Monitoring der Psychopharmaka.....</b>	<b>120</b>
<b>4.4 Therapeutische Referenzbereiche.....</b>	<b>122</b>

4.5 Dosisbezogene Referenzbereiche.....	125
4.6 Arzneimittelmetabolismus und Metabolit/Parent-Verhältnisse.....	130
4.7 Klinischer Behandlungsverlauf.....	131
4.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	133
5. Zusammenfassung.....	137
6. Literaturverzeichnis.....	139
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	160
8. Veröffentlichungen.....	161
9. Danksagungen.....	162
10. Lebenslauf.....	163



## **Abkürzungsverzeichnis**

<u>Abkürzung</u>	<u>Erläuterung</u>
AAP	Atypisches Antipsychotikum
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AP	Antipsychotikum
BB	Blutbild
C/D	Concentration/Dose
CYP	Cytochrom P450
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EPMS	Extrapyramidal-motorische Störungen
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i.m.	intramuskulär
KAP	Klassisches Antipsychotikum
MNS	Malignes neuroleptisches Syndrom
M/P	Metabolit-/Parent
MS	Massenspektrometrie
SGA	Second generation antipsychotic
SSRI	Selektiver-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring
TQD	Triple Quadrupole Detection
TR	Therapeutischer Referenzbereich
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatography
VIF	Variance Inflation Factor
ZNS	Zentrales Nervensystem

# **1. Einleitung**

## **1.1 Aktuelle Situation antipsychotischer Pharmakotherapie**

**„Alle Wissenschaften beruhen auf Beobachtungen und Erfahrungen, die unser psychischer Apparat vermittelt.“**

Sigmund Freud (1856 – 1939), österreichischer Psychiater  
und Begründer der Psychoanalyse

Bei Betrachtung der Geschichte der Psychiatrie sowie der Psychopharmakotherapie wird deutlich, dass trotz unzweifelhaft großer Fortschritte in der medikamentösen Behandlung, insbesondere der Schizophrenie, in den letzten Jahrzehnten ein medikamentöser Behandlungserfolg aufgrund von reiner Empirie nur bedingt vorhersagbar ist. Zudem: Im Gegensatz zu vielen anderen Fachdisziplinen der Medizin ist er von zahlreichen, individuellen Faktoren abhängig und das Ergebnis somit häufig im Vergleich viel weniger eindeutig. Eine Therapieentscheidung hängt oftmals von der Intuition des behandelnden Arztes, dessen anamnestischer Vorerfahrung oder einer Präferenz des Patienten ab [27]. So existieren bis heute keine klinisch bedeutsamen Biomarker, um Krankheitsverläufe oder ein Ansprechen einer antipsychotischen Therapie zuverlässig vorherzusagen [197]. Entsprechend dem oben genannten Zitat des psychotherapeutisch orientierten Begründers der Psychoanalyse basieren Behandlungen in der Psychiatrie wesentlich auf Beobachtungen und Bewertungen des klinischen Verlaufs und sind somit weitgehend von subjektiven Beurteilungskriterien abhängig. In der Psychopharmakotherapie ist die Wirkung von atypischen Antipsychotika oft unzuverlässig, wie Lieberman et. al in der CATIE-Studie feststellten [142], in welcher etwa zwei Drittel aller untersuchten Patienten die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen vorzeitig beendeten bzw. die untersuchten neueren Antipsychotika (AP) keinen wesentlichen Wirkvorteil gegenüber dem klassischen und schon lange erhältlichen Perphenazin

aufwiesen. Weiterhin sind Resultate von Psychopharmakotherapien für viele Patienten bis zum aktuellen Zeitpunkt insgesamt nicht zufriedenstellend [103,156], trotz zahlreicher in den letzten Jahren erschienenen Leitlinien zur effektiveren Behandlung psychiatrischer Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis [41, 93]. Einen Weg, medikamentöse Behandlungen in der Psychiatrie zu objektivieren und Ursachen bei fehlender oder ungenügender Response zu ergründen, stellt das Therapeutische Drug-Monitoring (TDM) von Psychopharmaka dar, welches seit mehreren Jahren in der Psychiatrie im klinischen Alltag zunehmend therapiesteuernd eingesetzt wird. Einige aktuellere Studien kommen allerdings zu dem Schluss, dass der eindeutige Nutzen eines Therapeutischen Drug-Monitorings von atypischen Antipsychotika (AAP) bis zum jetzigen Zeitpunkt hinterfragungswürdig bleibt, trotz insgesamt ermutigenden Erkenntnissen [145,187]. Andere Studien sehen einen klaren Nutzen einer TDM-gesteuerten Psychopharmakotherapie [101,102].

Ausnahmen hiervon stellen gemäß allgemeinem Consensus in der Psychopharmakotherapie eindeutig Lithium, bei welchem ein TDM als obligatorisch angesehen wird [40, 57, 102,146] sowie Clozapin dar, bei welchem ein TDM ebenfalls als allgemein sinnvoll erachtet wird [53, 174]. In der Consensus-Leitlinie von 2011 der Arbeitsgruppe ‚Neuropsychopharmakologie und Psychopharmakotherapie‘ gilt das TDM in der Psychopharmakotherapie als wertvolles Werkzeug zur Therapiesteuerung unter Berücksichtigung individueller Besonderheiten [103]. Als Hauptgründe für die Durchführung eines TDMs werden interindividuelle Variabilitäten der pharmakokinetischen Eigenschaften, begründet durch Alter, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation oder genetische Faktoren [103,121] sowie Auswirkungen unterschiedlicher galenischer Arzneimittelformulierungen angeführt [59,103]. Weiter kann ein Suchtmittelabusus oder Drogenabhängigkeit zu Interferenzen führen und somit relevant sein [18, 268]. Die Anwendung des TDMs in der psychiatrischen Praxis ist zum momentanen Zeitpunkt jedoch noch verbesserungsbedürftig, Hauptfehlerquellen sind inadäquate Anfragen für ein TDM, fehlerhaft interpretierte Ergebnisse, fehlende Steady-State-Bedingungen sowie fehlerhaft ausgefüllte Antragsformulare und infolgedessen falsche

Therapieentscheidungen [103]. Die Arbeitsgruppe TDM der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) hat dem in der Klinik tätigen Psychiater zum Therapeutischen Drug-Monitoring von Psychopharmaka in ihren Consensus-Leitlinien von 2004, in der revidierten Fassung von 2011 sowie in der Zusammenfassung von 2013 Leitfaden und Handlungsanweisungen zum praktischen Verständnis von Hintergründen und zur richtigen Anwendung unter Vermeidung vorgenannter Fehlerquellen bei der Durchführung eines TDMs von Psychopharmaka gegeben. In dieser Arbeit wurden von der AGNP definierte Referenzbereiche an einem Patientenkollektiv an einer der größten deutschen Abteilungspsychiatrien unter realen Bedingungen mit modernen labormedizinischen Verfahren überprüft.

## **1.2 Einführung Antipsychotika**

AP sind eine Untergruppe von Psychopharmaka, die primär zur Behandlung von schizophrenen Psychosen, mittlerweile auch zur Behandlung von affektiven und bipolar-affektiven Störungen, Persönlichkeitsstörungen oder zur symptomatischen Behandlung psychischer Störungsbilder mit breitem Spektrum umfassend zur Anwendung kommen. AP normalisieren einen gestörten Transmitterstoffwechsel im Gehirn und stellen dessen Gleichgewicht wieder her. Reguliert wird insbesondere der cerebrale Dopaminstoffwechsel und somit bestehen Effekte auf unterschiedliche psychopathologische Symptome. Zusammengefasst sind AP eine strukturell und chemisch heterogene Gruppe von Pharmaka mit antipsychotischer Wirksamkeit bei unterschiedlichem Wirkprofil [23, 124,140].

### **1.2.1 Einteilung von Antipsychotika nach antipsychotischen Äquivalenzdosen**

Die Einteilung dieser Vielzahl an vorhandenen Substanzen ist historisch bedingt und nach unterschiedlichen Gesichtspunkten möglich, so anhand der chemischen Struktur, dosisabhängig auftretenden antipsychotischen Wirkungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), insbesondere extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) oder metabolischen

Veränderungen [23]. Die chemische Struktur ist im klinischen Alltag insbesondere beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen relevant, so sind häufig Unverträglichkeiten und Kreuzreaktionen bei chemisch ähnlichen Medikamenten zu erwarten. Weiterhin treten bestimmte UAW vermehrt innerhalb einer Substanzklasse auf: So kommen metabolische Nebenwirkungen und Blutbildveränderungen verstärkt innerhalb der Trizyklika vor und EPMS häufiger bei Phenothiazinen [5, 23]. Die Einteilung von AP nach antipsychotischer Potenz ist historisch bedingt und nach heutigen Maßstäben unscharf sowie auch nur auf klassische bzw. konventionelle Antipsychotika (KAP) entsprechend ihrer Affinität zu D2-Rezeptoren anzuwenden [124, 209]. Als hochpotent werden AP bezeichnet, wenn diese eine geringe Sedierung bei hoher antipsychotischer Wirksamkeit gewährleisten. Als mittelpotent gilt eine mittlere Sedierung bei mittlerer antipsychotischer Wirksamkeit, als niedrigpotent eine starke Sedierung bei schwacher antipsychotischer Wirksamkeit. Zum Vergleich der antipsychotischen Wirksamkeit werden sogenannte Chlorpromazin-Äquivalenzdosen verwendet [23, 272].

Tabelle 1: Antipsychotische Äquivalenzdosen der untersuchten Präparate zu Chlorpromazin [23]

Antipsychotikum	Antipsychotische Äquivalenzdosis	EPMS-Risiko
<b>Clozapin</b>	100–150	0
<b>Olanzapin</b>	3 bis 5	(+)
<b>Risperidon</b>	1 bis 2	+

### 1.2.2 Einteilung der Antipsychotika nach atypischen Eigenschaften:

Hierbei kann zwischen den KAP und sogenannten atypischen Antipsychotika (AAP) unterschieden werden. Als Prototyp gilt die auch in dieser Arbeit untersuchte Substanz *Clozapin*, die allerdings als neueres AP schon seit 1972 verfügbar ist.

Charakteristikum der AAP ist das geringere Risiko von EPMS bei gleichzeitig vergleichbarer antipsychotischer Wirksamkeit.

Als wünschenswerte Eigenschaften AAPs gelten folgende (die Grenzen zwischen KAP und AAP sind oft fließend):

- mindestens vergleichbare antipsychotische Wirksamkeit,

- bessere Wirksamkeit bei primärer Negativsymptomatik,
- bessere Wirksamkeit bei non-respondern; geringeres Risiko der Verursachung von EPMS und speziell für häufig irreversible Spätdyskinesien [133].

Das einzige AAP, welches oben genannte Punkte weitgehend erfüllt, ist Clozapin, welches allerdings potentiell schwerwiegende UAW verursachen kann, die nachfolgend noch erläutert werden. Ebenso ist die Adhärenz bei Behandlung mit AAP häufig besser als bei Behandlung mit KAP [91, 150]. Zudem ist das Wirkspektrum bei vielen AAP breiter als bei KAP [23, 79, 89, 213, 229].

### 1.2.3 Indikationen für Antipsychotika

Das Hauptbehandlungsspektrum bei der Behandlung mit AP sind Symptome und Folgezustände von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis. So finden AP bei Negativ- und bei Positivsymptomatik Verwendung, wobei AAP bei Negativsymptomatik wirksamer sind [46, 108, 165]. Weitere Anwendungsgebiete sind: kognitive Störungen [115], depressive Syndrome (im Rahmen einer psychotischen Grunderkrankung sowie bei affektiven Störungen als primäre Medikation, Augmentation oder Komedikation) [7, 117, 266], katatone Symptome [22] und zur Beherrschung von Unruhe- und Erregungszuständen [8]. Ebenso bestehen Hinweise auf die Wirksamkeit bei symptomatischer Behandlung von Persönlichkeitsstörungen [30, 217, 275].

### 1.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei der Therapie mit AAP ist mit dem Auftreten von UAW zu rechnen. Die Patienten leiden langfristig in erster Linie unter Gewichtszunahme, kognitiven Beeinträchtigungen, Schlafstörungen und sexuellen Dysfunktionen [116, 211, 253]. Frauen zeigen ein erhöhtes Risiko für metabolische Nebenwirkungen wie Diabetes und kardiovaskuläre Ereignisse [58, 72, 138, 162, 240]. AAP verursachen im Vergleich zu KAP insgesamt und ohne Berücksichtigung der einzelnen Substanz weniger EPMS, insbesondere weniger neurologische und zentralnervöse UAW [158, 239]. Unter Clozapin ist auch bei höheren

Dosierungen kein signifikantes Auftreten von EPMS zu erwarten [269]. Unter Olanzapin und insbesondere bei Risperidon kann es zu dosisabhängigen Zunahmen von EPMS kommen [14, 191, 209].

EPMS können sich folgendermaßen darstellen:

- Frühdiskinesien und akute Dystonien
- Parkinsonoid
- Akathisie und Tasikinesie
- Spätdyskinesien
- Maligne neuroleptische Syndrome
- Generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle

[36, 110, 118, 173].

#### Metabolische Wirkungen

Gewichtszunahme tritt unter atypischen Antipsychotika häufig auf [240]. Unter Clozapin und Olanzapin kommt es bei etwa 10–40 % der Patienten im Behandlungsverlauf zu einer Gewichtszunahme [60, 96, 116]. Eine Gewichtszunahme wirkt sich negativ auf Compliance aus und erhöht zudem das Risiko für Diabetes und Karzinome aus (Kolon, Endometrium) [85, 240].

Tabelle 2: Risikobeurteilung für die UAW Gewichtszunahme der untersuchten Substanzen [23, 132, 273]

<b>Antipsychotikum</b>	<b>Gewichtszunahme in zwei Monaten</b>	<b>Risiko für Gewichtszunahme</b>
<b>Risperidon</b>	1,5–3 kg	++
<b>Clozapin, Olanzapin</b>	3–5 kg	+++

#### Endokrine Begleitwirkungen und sexuelle Funktionsstörungen

Sexuelle Funktionsstörungen treten häufig auf unter der Behandlung mit AP und wirken sich, da als besonders störend empfundene UAW mit konsekutiv abnehmender Adhärenz, oft therapielimitierend aus [216, 220]. Ein wesentlicher Grund für sexuelle Funktionsstörungen unter AP ist eine Prolaktinerhöhung [26]. Es gibt Hinweise auf ein vergleichsweise häufigeres Auftreten bei Behandlung

mit KAP, von den in dieser Arbeit untersuchten AP treten sexuelle Dysfunktionen am häufigsten bei der Behandlung mit Risperidon auf [184, 276].

Tabelle 3: Risikobeurteilung des Auftretens endokriner UAW der in dieser Arbeit untersuchten Substanzen [23]

<b>Antipsychotikum</b>	<b>Ausprägung endokriner UAW</b>
<b>Clozapin</b>	o
<b>Olanzapin</b>	(+)
<b>Risperidon</b>	+

### Vegetative unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Vegetative UAW treten bei der Behandlung mit allen AAP besonders zu Beginn der Behandlung auf, insbesondere:

- anticholinerge Effekte: dysurische Beschwerden (Harnverhalt, sonstige Miktionsstörungen) [106]
- Obstipation, bis zum Ileus mit Septikämie und Peritonitis [73, 199]
- Erhöhung des Augeninnendrucks bis zum Glaukomanfall bei gefährdeten Personen [203]
- orthostatische Beschwerden mit Tachy-/Bradykardien und Hyper-/Hypotonie [135]
- reaktive vasomotorische Rhinitis [200]
- insbesondere zu Beginn einer Behandlung Temperaturerhöhung [168, 225],
- Hypersalivation, insbesondere unter Clozapin [13, 29]

### Veränderungen des hämatopoetischen Systems

Eine schwerwiegende UAW bei der Behandlung mit AP sind Veränderungen des hämatopoetischen Systems. Am häufigsten tritt eine Agranulozytose als gravierendste Veränderung und als UAW einer Clozapinbehandlung mit einer Häufigkeit von 1–2 % auf. Risikofaktoren sind insbesondere: weibliches Geschlecht und höheres Lebensalter [64, 107]. In Einzelfällen wurden auch Agranulozytosen unter Quetiapin und Olanzapin berichtet [74, 139, 143, 170, 263]. Sollten Agranulozytosen auftreten, muss das verursachende Medikament



unmittelbar abgesetzt werden und eine internistische Mitbehandlung eingeleitet werden.

Weitere auftretende UAW bei Behandlung mit AP sind:

- Zerebrovaskuläre Symptome:  
Mit AP behandelte Patienten haben ein höheres Risiko gegenüber der Gesamtbevölkerung für zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle oder Myokardinfarkte [81, 155, 198, 221, 255]
- Delirante Symptome:  
Unter Clozapin und Risperidon besteht in den ersten Behandlungstagen bei rascher Aufdosierung die Gefahr von deliranten Symptomen [16]
- Depressive Symptome:  
Einige AP stehen im Verdacht, depressive Symptome auszulösen oder zu verstärken, ebenso Sedierung, Müdigkeit und Konzentrationsminderung [34, 119, 260]
- Sedierung [113, 161]

Das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist unter AP selten, gegenüber der Normalbevölkerung jedoch etwa doppelt so hoch. An EKG-Veränderungen kommen QT-Verlängerungen, Abflachungen der T-Welle und ST-Strecken-Senkungen vor. Unter Clozapin finden sich selten Myokarditiden und Polyserositiden [166, 167].

### **1.3 Einführung in das Therapeutische Drug-Monitoring**

Das mittlerweile in vielen psychiatrischen Kliniken zur Therapiesteuerung einer Psychopharmakotherapie durchgeführte TDM besteht aus einer therapiebegleitenden Kontrolle des Wirkstoffes und dessen Metaboliten im Blut. Dadurch wird eine individuelle Dosisanpassung für jeden Patienten möglich, da gleiche Dosierungen von Patienten inter- und intraindividuell unterschiedlich resorbiert und metabolisiert werden können. Es wird angenommen, dass für eine ausreichende klinische Wirkung eine untere Schwellenkonzentration

überschritten und eine obere Schwellenkonzentration unterschritten werden sollte, was das sogenannte ‚therapeutische Fenster‘ darstellt [103].

Gemäß der AGNP-Konsensus Leitlinie sind die Indikationen für Konzentrationsbestimmungen in der Psychiatrie:

- Dosisfestlegung
- Vermeidung von potenziell gravierenden und schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Clozapin oder Lithium bei Verdacht auf Überdosierung
- Überprüfung der Konzentration bei nicht linearer Dosis-Wirkungs-Kurve
- Überprüfung von Compliance oder Adhärenz
- Behandlung unter Monotherapie bis an die maximale therapeutische Grenze
- Vorhandensein von pharmakologisch aktiven Metaboliten (wie Risperidon und dessen Metabolit 9-OH-Risperidon)
- Insuffiziente Response trotz ausreichender täglicher Medikamentendosis
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei regelrechter Dosierung
- Interaktionen von Medikamenten mit ggf. Beeinflussung des Serumspiegels
- Nachsorge und Rückfallprophylaxe
- Rezidiv unter Erhaltungstherapie bei regelrechter Dosierung
- Bekannte genetische Besonderheit im Arzneimittelmetabolismus
- Psychopharmakotherapien bei Schwangeren oder Stillenden [57, 153]
- Im Rahmen von Pharmako-Vigilanz-Programmen
- Behandlung von Kindern oder Jugendlichen [67]
- Behandlung von Älteren > 65 Jahren [6, 241]
- Minderbegabte Patienten [129]
- Patienten mit internistischen Komorbiditäten (insbesondere Leber- oder Nierenerkrankungen)
- Forensische Patienten [45, 103]
- Arzneimittelumstellungen auf ein Generikum mit möglicherweise unterschiedlicher Galenik [59]

Grundvoraussetzung für ein sinnvolles und effektives TDM sind geeignete analytische Maßnahmen. Dazu sollten Labordaten innerhalb von 48h vorliegen und durch eine Befundkommentierung durch einen Experten in der Auswertung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten ergänzt sein [103].

#### Durchführung eines TDM:

- Plasmakonzentrationen sollten im Steady-State bestimmt werden
- Blutentnahmen bei  $C_{min}$ , in der Regel morgens vor der Medikamentengabe

Eine TDM-Analytik erfordert eine entsprechende Anforderung mit ausgefülltem Formular, welches eine effektive und sinnvolle Auswertung ermöglicht.

Folgende Informationen sollte eine Anforderung mindestens erhalten:

- Patientenname
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Körpergewicht
- klinische Diagnose
- alle verabreichten Medikamente und deren Dosierung
- Zeitpunkt, an dem die Medikamente verabreicht werden
- Zeitpunkt der Blutentnahme

[103].

#### 1.3.1 Therapeutische Referenzbereiche

In der Konsensus Leitlinie AGNP ‚Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie‘ können empfohlene therapeutische Bereiche für Psychopharmaka nachgeschlagen werden. Die Therapeutischen Referenzbereiche (TR) sind Bereiche von Wirkstoffkonzentrationen mit einer unteren Grenze, unterhalb derer eine Wirksamkeit unwahrscheinlich ist und einer oberen Grenze, oberhalb welcher die Verträglichkeit abnimmt oder eine bessere Wirkung wahrscheinlich nicht mehr eintritt. Der TR beschreibt einen orientierenden, populationsbezogenen Wert, welcher nicht für jeden Patienten gültig ist [103]. Die TR wurden von der Arbeitsgruppe TDM der AGNP auf Basis der aktuell

verfügbaren Literatur erarbeitet und innerhalb der AGNP im Konsensus abgestimmt. TR beziehen sich immer auf die primäre Indikation, bei AP somit auf die Schizophrenie. Insbesondere bestehen jedoch Einschränkungen bei der Definition der Referenzbereiche für Ältere, Schwangere, Stillende, Kinder und Jugendliche. In der Consensus-Guideline der AGNP von 2011 werden empirische Empfehlungsgrade für Präparate zum TDM vergeben, welche sich wie folgt darstellen: (1) dringend empfohlen, (2) empfohlen, (3) nützlich, (4) potenziell nützlich [103].

#### Therapeutische Referenzbereiche gemäß AGNP der in dieser Studie untersuchten Psychopharmaka

Tabelle 4: Therapeutische Referenzbereiche gemäß AGNP der in dieser Studie untersuchten Psychopharmaka und AGNP-Empfehlungsgrade der untersuchten AAP [103]

<b>Medikament und Metabolite</b>	<b>Therapeutischer Referenzbereich in µg/L</b>	<b>AGNP-Empfehlungsgrad zur Anwendung eines TDM</b>
<b>Clozapin</b>	<b>350–600</b>	<b>1</b>
Norclozapin	Keine Angabe	-
<b>Olanzapin</b>	<b>20–80</b>	<b>1</b>
Desmethyloanzapin	Keine Angabe	-
<b>Risperidon + 9-OH-Risperidon</b>	<b>20–60</b>	<b>2</b>

#### 1.3.2 Dosisbezogene Referenzbereiche

Die dosisbezogenen Referenzbereiche (C/D) sind Wirkstoffkonzentrationen, die bei einer bestimmten Dosis eines Medikamentes im Blut im *Steady-State* zu erwarten sind. Unter Standardbedingungen sollten 68 % aller Arzneimittelkonzentrationen in diesem Bereich liegen. Die aus der Gesamtclearance und der Bioverfügbarkeit berechneten Werte *C/D<sub>Low</sub>* und *C/D<sub>High</sub>* stellen untere bzw. obere Erwartungswerte für die Plasmakonzentration der entsprechenden Substanz dar. Liegt die gemessene Serumkonzentration bei entsprechender Dosierung erheblich außerhalb des definierten Bereiches, kommen genetische Anomalien, Interferenzen durch eine

Komedikation, falsche Probennahme (nicht im Talspiegel), Komorbidität oder auch mangelnde Adhärenz in Frage.

#### Berechnung der dosisbezogenen Referenzbereiche der untersuchten AP:

Die untere und obere Grenze der dosisbezogenen Referenzbereiche werden durch Multiplikation der Tagesdosis mit den beiden Faktoren *C/D low* und *C/D high* berechnet, die von der AGNP veröffentlicht wurden.

Tabelle 5: Übersicht über die zur Berechnung der dosisbezogenen Referenzbereiche notwendigen Faktoren C/Dlow bzw. C/Dhigh für die in dieser Arbeit untersuchten Arzneimittel [103]

Arzneimittel	C/D low	C/D high
Clozapin	0,48	1,35
Olanzapin	0,87	2,38
Risperidon (+9-OH-Risperidon)	3,5	14

#### 1.3.3 Pharmakokinetik und Metabolit-/Parent-Verhältnisse von Psychopharmaka

Eine Kenntnis der Pharmakokinetik von Psychopharmaka ist essentiell, um Wirkmechanismen und Nebenwirkungsspektren einschätzen und somit medikamentöse Behandlungen effektiver und zielführender durchführen zu können.

Die meisten Psychopharmaka zeichnen sich aus durch:

- rasche gastrointestinale Resorption mit maximalen Blutkonzentrationen innerhalb von 1 bis 6 Stunden,
- unterschiedliche Bioverfügbarkeit von 5–90 %,
- raschen Übertritt über die Blut-Hirn-Schranke und 2–40fach höherer Liquor- als Blutkonzentration,
- hohe Lipophilie,
- geringe ,Tal'-Plasmakonzentrationen, in der Regel morgens nach abendlicher Gabe im Steady-State,
- vorwiegend hepatische Metabolisierung,
- häufiger linearer Zusammenhang zwischen oraler Dosierung und Plasmakonzentration,

- überwiegende Metabolisierung über CYP450-Isoenzyme sowie UDP-Glukuronosyltransferasen [23, 103].

Im Stoffwechsel von Pharmaka werden Biotransformationsreaktionen in zwei Phasen unterteilt:

- Phase-I-Reaktionen (Modulation funktioneller Gruppen)
  - Oxidation
  - Reduktion
  - Hydrolyse
- Phase-II-Reaktionen
  - Konjugationen

[23]

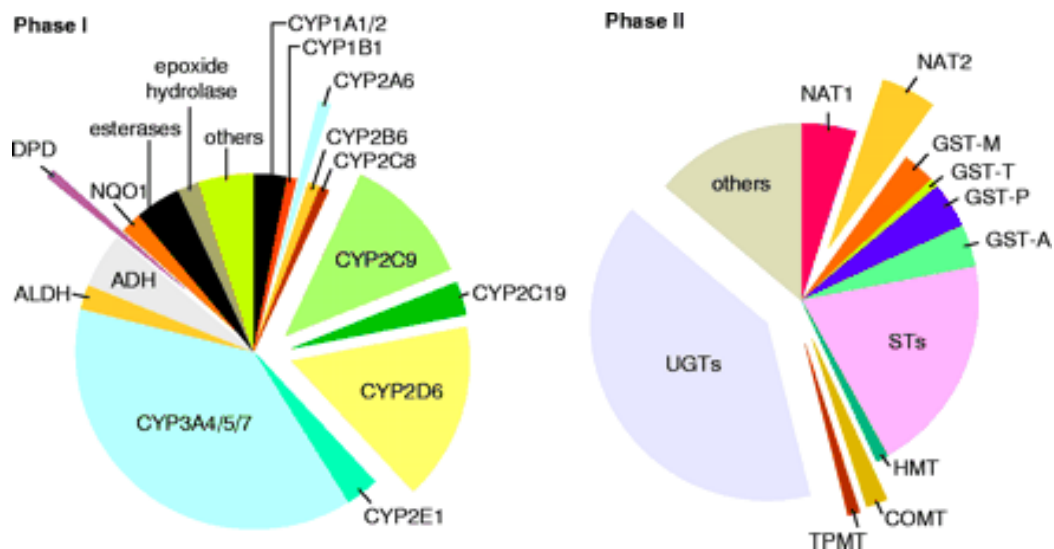


Abbildung 1: Enzymsysteme der Phase I und II der Biotransformation [70].

Für Phase-I-Reaktionen sind die Isoenzyme der Cytochrom-P-450-Familie (CYP) maßgeblich und stellen quantitativ die wichtigsten Enzyme im Arzneimittel-stoffwechsel dar. Für die Metabolisierung von Psychopharmaka sind insbesondere folgende CYP-Systeme von Bedeutung:

- CYP1A2
- CYP2B6
- CYP2C9
- CYP2C19

- CYP2D6
- CYP3A4
- CYP2E1

Einige Psychopharmaka werden erst durch metabolische Transformation in die aktive Form gebracht, diese werden als Prodrug bezeichnet. Ein Beispiel von Antipsychotika hierzu ist die Transformation von Risperidon zum aktiven Hauptmetaboliten 9-OH-Risperidon. Bei zahlreichen Psychopharmaka sind auch die Metaboliten pharmakologisch wirksam und haben teilweise eine längere Eliminationszeit als die Muttersubstanz. Auch bei pharmakologisch nicht aktiven oder unklar aktiven Metaboliten wie bei Norclozapin oder Desmethyloanzapin spielt die Erfassung der Metaboliten eine Rolle, da dadurch Aussagen über den Metabolisierungsstatus des Patienten möglich sind [63, 160, 230].

Tabelle 6: Verhältnisse der Metaboliten zur Muttersubstanz (M-P) unter Normalbedingungen von Clozapin, Olanzapin und Risperidon [103]

<b>Muttersubstanz</b>	<b>Metabolit</b>	<b>Verhältnis Metabolit/Muttersubstanz</b>
<b>Clozapin</b>	Norclozapin	Nichtraucher: 0,5–0,6 Raucher: 0,4–0,7
<b>Olanzapin</b>	N-Desmethyloanzapin	Nichtraucher: 0,1–0,3 Raucher: 0,2–0,4
<b>Risperidon</b>	9-OH-Risperidon	1,5–10

Diese Faktoren basieren auf Daten von Patienten im Alter von 18–65 Jahren ohne Komorbidität und genetische Polymorphismen der metabolisierenden Enzyme [103]. Sollten Messwerte außerhalb des zu erwartenden Normbereiches liegen, können Aussagen über den Metabolisierungsstatus (Poor-, Intermediate-, Extensivemetabolizer), abhängig von der Konzentration der Tochtersubstanz, getroffen werden. Alternativ können außerhalb des normalen Bereiches liegende Werte als Hinweis für eine mögliche Arzneimittelinteraktion, mangelnde Compliance bzw. Adhärenz, genetische Variation, eine Stoffwechselstörung oder eine nicht korrekt durchgeführte Probenentnahme gewertet werden.

#### 1.3.4 Steady-State

Als Steady-State bezeichnet man in der Psychopharmakotherapie die konstante Wirkstoffkonzentration im Blut, welche sich durch wiederholte Applikation einstellt. Er beschreibt somit die Blutkonzentration, bei dem die resorbierte Menge an Arzneistoff gleich groß ist wie die eliminierte. Diese ergibt sich nach multipler Dosierung aufgrund Kumulation. Um verlässliche Aussagen über Blutkonzentrationen von Wirkstoffen und Metaboliten zu erhalten, sollten diese immer im Steady-State gemessen werden [103, 264].

#### 1.3.5 Generelle Schlussfolgerungen zum Therapeutischen Drug-Monitoring (TDM)

Bis vor etwa zehn Jahren spielte ein TDM für die meisten in der Psychiatrie eingesetzten Psychopharmaka keine wesentliche Rolle, eine Therapie wurde maßgeblich über klinische Verlaufskontrollen und Beobachtungen gesteuert. In den letzten Jahren hat sich das TDM von Psychopharmaka jedoch zu einem wertvollen Instrument zur Optimierung psychiatrischer Behandlungen entwickelt. Es besteht allerdings weiterhin Forschungsbedarf zu Konzentrations- und Wirkungs-beziehungen, um die Aussagefähigkeit und den klinischen Nutzen über therapeutische und dosisbezogene Referenzbereiche und die Bewertung des Arzneimittelmetabolismus von Psychopharmaka zu verbessern, wozu die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten will.

#### 1.4 Einführung Clozapin

Clozapin wurde im deutschsprachigen Raum 1972 eingeführt und gilt als erster Vertreter atypischer Neuroleptika [83]. Clozapin ist ein mittelstark wirksames AAP, welches jedoch aufgrund seines differenten Wirkmechanismus häufig bei therapieresistenten, psychotischen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt wird [23]. Zu beachten ist jedoch, dass bei potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen eine kontrollierte Anwendung von Clozapin mit regelmäßigen Blutbildkontrollen und umfassender Aufklärung des Patienten obligat ist [23].



### Pharmakodynamik:

Clozapin verursacht kaum EPMS und zeigt initial oft eine ausgeprägt sedierende Wirkung [133]. Clozapin wirkt über eine starke Affinität zu *H1*-, *alpha1*, *5HT2a*-, *5HT2c*-, *mACh*-, (*M1* und *M4*) und *D4*-Rezeptoren und eine niedrige Affinität zu *D1*-, *D2*-, *D3*-, *D5*-, *5-HT1a*, *5-HT3*, *alpha2* und *mACh (M2)*-Rezeptoren [23, 124, 215].

### Pharmakokinetik

Clozapin zeigt eine sehr gute Gängigkeit in das Zentrale Nervensystem (ZNS) und wird beinahe vollständig enteral resorbiert. Clozapin wird überwiegend hepatisch metabolisiert, vor allem durch die CYP-450 Isoenzyme:

- CYP1A2,
- CYP2C19 und
- CYP3A4, in geringerem Ausmaß über
- CYP2D6.

Der Hauptmetabolit ist Norclozapin.

### Indikationen:

- Akute und chronische Formen schizophrener Psychosen, insbesondere bei Therapieresistenz,
- Psychosen im Verlauf eines M.Parkinson, dann mit niedriger Dosierung,
- Akutintervention bei antisuizidaler Wirkung unter Beachtung des Intoxikationsrisikos,
- Behandlung psychotischer Symptome im Verlauf einer Lewy-Body-Demenz,
- Wirksamkeit bei therapieresistenten affektiven und schizoaffektiven Störungen im Rahmen einer Augmentationsbehandlung [23, 157].

### Dosierung:

Zu Beginn sollte einschleichend vorsichtig dosiert werden, zunächst mit einer Testdosis von 12,5 mg, eine Steigerung sollte um maximal 25 mg pro Tag erfolgen.

Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 100 und 400 mg, als Höchstdosis sollten 600 mg nicht überschritten werden. Bei Patienten ab 60 Jahren sollte stattdessen mit 6,35 mg begonnen werden und eine Tageshöchstdosis von 50 mg nicht überschritten werden [23].

#### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Als gravierendste UAW sind dosisunabhängige Veränderungen des hämatopoetischen Systems zu nennen. Veränderungen können Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Granulozytopenie, Panzytopenie oder Agranulozytose sein. Der Häufigkeitsgipfel für vorgenannte Nebenwirkungen liegt zwischen der 6. und 14. Behandlungswoche [32, 116, 172].

Clozapin senkt von allen atypischen Antipsychotika am stärksten die Krampfschwelle [131, 242]. Bei rascher Aufdosierung besteht die Gefahr eines anticholinergen Delirs [66, 243]. Häufige und quälende vegetative UAW ist die Hypersalivation, die bei bis zu 30 % aller mit Clozapin behandelten Patienten auftritt [29]. Weitere gravierende UAW sind Herzerkrankungen wie Myokarditiden oder Kardiomyopathien [3].

#### Als Kontraindikationen für eine Behandlung mit Clozapin bestehen:

- Vorbekannte Blutbildschädigungen durch Antipsychotika, ausgenommen Leukopenie durch Zytostatika [35, 126]
- bekannte Erkrankungen des hämatopoetischen Systems [64, 194]
- symptomatische und nicht ausreichend antikonvulsiv behandelte Epilepsie [42, 131]
- kardiale Erkrankungen, Nieren- und Harnwegserkrankungen, Gallenwegerkrankungen, Lebererkrankungen, Darmatonien [192, 222]
- bekanntes Engwinkelglaukom (relativ, dann regelmäßige Augeninnendruckmessungen notwendig) [252]
- Alter unter 16 Jahren,
- generelle Vorsicht bei multimorbiden Patienten sowie bei reduziertem Allgemeinzustand [2]

#### Interaktionen:

- Kombinationen mit CYP1A2-Inhibitoren können zu einem 10-fachen Anstieg der Clozapin-Konzentration und zu einem erhöhten Risiko von UAW führen [262]
- Bei Kombination mit dem SSRI Fluoxetin besteht ein Risiko des Anstiegs der Blutkonzentration von Clozapin um durchschnittlich 42 % [89, 232, 238]
- Bei Kombination mit dem SSRI Fluvoxamin besteht die Gefahr einer zehnfachen Steigerung der Blutkonzentration von Clozapin [180, 238, 270]
- Es bestehen Hinweise auf erhöhte Neurotoxizität bei Kombination mit Lithium [127]
- Verstärkte Sedierung bei Kombination mit Promethazin, Diphenhydramin und Doxylamin [2, 48]
- Beschleunigter Abbau von Clozapin besteht durch Rauchen und Kombination mit Carbamazepin [248, 251]
- Erhöhte Clozapinkonzentrationen können bei Entzündungen und Infekten auftreten [23, 55]

#### Steady-State:

Bei Clozapin liegt der empfohlene therapeutische Bereich für Clozapin im Steady-State nach 6 bis 10 Tagen zwischen 350–600 ng/ml [38,103].

### **1.5 Einführung Olanzapin**

Olanzapin ist ein sedierendes AAP, welches strukturell Ähnlichkeit mit Clozapin hat und deshalb auch im Nebenwirkungsspektrum ähnlich ist [23, 38]. Es zeigt eine gute Wirksamkeit in der Therapie psychotischer Symptomatik bei geringem Risiko von EPMS bei jedoch vergleichsweise hohem Risiko für Gewichtszunahme und metabolische Störungen [189, 211, 250].

### Pharmakodynamik:

Olanzapin wirkt insbesondere über eine Blockade von Acetylcholin, Serotonin, Dopamin, zudem von alpha- und Histamin-Rezeptoren [244].

### Pharmakokinetik:

Maximale Wirkspiegel sind nach 5 bis 8 Stunden erreicht, die Halbwertszeit beträgt 30 bis 60 Stunden, u.a. abhängig vom Lebensalter, in höherem Lebensalter besteht eine längere Eliminationszeit.

Olanzapin wird vorwiegend über die Leber und über die Enzymsysteme

- CYP1A2 und gering über
- CYP2D6 metabolisiert.

Bei älteren Patienten können Metabolisierung und Elimination verlängert sein [148]. Seit 2009 existiert auch eine intramuskuläre Depotformulierung von Olanzapin, welche streng intramuskulär appliziert werden muss und für eine kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffes über mehr als 4 Wochen sorgt. Die Freisetzung nimmt innerhalb von 8–12 Wochen kontinuierlich und allmählich ab. Resorption und Ausscheidung sind erst 6–8 Monate nach der letzten Injektion abgeschlossen. Aufgrund von schweren potentiellen Nebenwirkungen (Post-Injection-Delirium Syndrome, kardiale Arrhythmien und plötzlicher Herztod) gibt es strenge Auflagen einer i.m. Behandlung [60, 163].

### Indikationen:

- Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis,
- bipolar-affektive Störungen, wenn eine manische Krankheitsphase anamnestisch auf Olanzapin angesprochen hat,
- symptomatisch bei einer emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ,
- bei drogeninduzierter Psychose,
- wahnhaften Depressionen und
- therapieresistenten Zwangsstörungen

[23, 86, 122].

### Dosierung:

Die Initialdosis sollte 5–10 mg täglich betragen, die Erhaltungsdosis 5–30 mg täglich. Bei Leber- oder Nierenerkrankungen ist eine Dosisreduktion angezeigt. Bei älteren Patienten sollte die Anfangsdosis 2,5 mg täglich betragen und insgesamt vorsichtiger dosiert werden [1, 23].

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Bei Olanzapin ist das Risiko für Gewichtszunahme und metabolische Syndrome erhöht. Häufig finden sich Sedierung, und erhöhte Prolaktinkonzentrationen, EPMS, Hypotonie, Bradykardie, anticholinerge Symptome wie Miktionsbeschwerden, Mundtrockenheit, gastrointestinale Symptome, Leberschäden, Hypothyreose, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit [109, 116, 151, 190, 269].

### Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikation gilt ein bekanntes Engwinkelglaukom. Relative Kontraindikationen sind Patienten mit schon bestehendem Diabetes mellitus bzw. metabolischen Risikofaktoren und Störungen des hämatopoetischen Systems, maligne oder benigne Veränderungen der Prostata, M. Parkinson oder bekannte Lebererkrankungen, vorbekannte Anfallsgeschehen, kardiale Vorschäden und orthostatische Symptome [56, 62, 88, 112, 164].

### Interaktionen

Rauchen bewirkt einen verstärkten Metabolismus mit beschleunigtem Abbau von Olanzapin durch Induktion des CYP1A2-Enzyms. Häufig tritt eine vermehrte Sedierung bei Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen auf. In Kombination mit Fluvoxamin ist ein Anstieg der Olanzapin-Plasmakonzentration im Mittel um 60 % zu erwarten [89, 238, 265].

### Steady-State

Die Halbwertszeit liegt bei 30 bis 60 Stunden und kann bei älteren Patienten verlängert sein. Ein Steady-State stellt sich nach 5 bis maximal 7 Tagen ein. Der empfohlene therapeutische Referenzbereich beträgt 20–80 ng/ml [23, 230].

### **1.6 Einführung Risperidon**

Risperidon ist ein breit eingesetztes AAP mit guter Wirksamkeit in der Akutbehandlung sowie der Langzeit- und Rezidivprophylaxe psychotischer Erkrankungen. Es verursacht in höheren Tagesdosen ab 6 mg häufig Dyskinesien, zudem Prolaktinerhöhung [134, 182, 190]. Der aktive Metabolit ist 9-Hydroxy-Risperidon (Paliperidon), welcher auch als eigenständige Arzneimittelformulierung existiert [52, 267].

### Pharmakodynamik

Risperidon hat keine wesentlichen anticholinergen Wirkungen und wirkt über eine Blockade von Serotonin- und Dopamin-Rezeptoren und als Agonist an Adrenozeptoren [23, 136, 246].

### Pharmakokinetik

Bei oraler Medikation wird  $C_{\max}$  nach 1–2 Stunden erreicht, die Halbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 66–80 %.

Die Metabolisierung erfolgt unter Beteiligung der Enzymsysteme

- CYP2D6 und
- CYP3A4

Unter Bildung des aktiven Metaboliten 9-Hydroxy-Risperidon lässt sich durch Analyse des M/P-Verhältnisses auf den CYP2D6-Genotyp schließen. [65, 130, 144].

### Indikationen

- Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis in akuter oder chronischer Form,
- Behandlung von manischen Episoden bei bipolar-affektiven Störungen als Grunderkrankung,

- Behandlung von Unruhe- und Erregungszuständen, anhaltende Aggressionen von Kindern und Jugendlichen ab 5 Lebensjahren,
- Hinweise für Wirksamkeit bei therapieresistenter Depression im Rahmen einer Augmentation von Antidepressiva,
- Hinweise zur Wirksamkeit zur Phasenprophylaxe bei bipolar affektiven Störungen sowie bei schizoaffectiven Störungen [23, 181, 208, 227, 254].

### Dosierung

Die tägliche Dosis sollte auf zwei Einnahmezeitpunkte verteilt werden. Die Hauptdosis sollte morgens gegeben werden, da Schlafstörungen eine häufige UAW darstellen [193]. Begonnen werden sollte bei schizophreniformen Erkrankungen mit 2 mg täglich, am folgenden Tag ist eine Dosiserhöhung auf 4 mg täglich möglich. Eine Dosis über 6 mg täglich sollte Ausnahmefällen vorbehalten sein, da das Nutzen-/UAW-Risiko dann zunehmend ungünstiger wird. Ab 10 mg Tagesdosis ist dann vermehrt mit UAW und insbesondere EPMS zu rechnen [4, 137]. Bei manischen Episoden ist Risperidon wirksam, eine Anfangsdosis sollte mit initial 2 mg täglich gewählt werden, auch bei einer Behandlung von manischen Phasen sollte die Maximaldosis nur in begründeten Einzelfällen über 6 mg täglich liegen [176, 227]. Bei älteren Patienten sollte insgesamt vorsichtiger dosiert werden, die Anfangsdosis sollte 0,25–0,5 mg bei einer Zieldosis von 1 mg täglich betragen [79, 111, 224]. Zur Behandlung einer Alzheimerdemenz ist Risperidon zur Behandlung von Unruhe- und Erregungszuständen geeignet, begonnen werden sollte mit einer Dosierung von zweimal 0,25 mg täglich bis zu einer Maximaldosis von 2 mg täglich [23, 154].

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

UAW sind Schlafstörungen, EPMS und insbesondere zu Beginn der Behandlung Kopfschmerzen [49]. Häufige vegetative UAW sind insbesondere Schwindel, Sedierung, gastrointestinale Störungen, trockener Mund als anticholinerge UAW, Tachykardie, verstopfte Nase und Miktionsbeschwerden [183]. Als wichtige UAW sind zudem die Beeinflussung kardialer

Überleitungszeiten zu nennen, insbesondere eine potentielle QTc-Zeit Verlängerung, AV-Blockbild, Schenkelblock, Vorhofflimmern, Sinusbradykardien [19, 112, 147]. In seltenen Fällen ist auch die Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) als gefährliche Nebenwirkung zu bedenken [23, 269].

#### Kontraindikationen

- Schwere Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion,
- kardiale Vorschäden,
- M. Parkinson,
- symptomatische Epilepsie und
- Blutbildveränderungen

[15, 23, 76, 87, 98, 149].

#### Steady-State:

Die empfohlene Konzentration im Blut sollte zwischen 20–60 ng/ml liegen, einschliesslich 9-OH-Risperidon als wirksamer Metabolit. Die Konzentration von 9-OH-Risperidon kann bis zu 22fach höher als die Konzentration der Muttersubstanz sein. Der Steady-State für Risperidon wird nach einem Tag, der für 9-OH-Risperidon nach fünf Tagen erreicht [11, 12, 23, 103].

### **1.7 Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit Laborpraxis im Klinikum Stuttgart**

Das Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin im Klinikum Stuttgart führt etwa 3,3 Millionen Laboruntersuchungen pro Jahr durch, von speziellen Einzeluntersuchungen bis zu automatisierten Routineuntersuchungen. Somit unterstützt das Labor Diagnostik und Therapie im stationären und ambulanten Bereich und gewährleistet mit der angeschlossenen Laborpraxis eine ständige labormedizinische Versorgung für die über 50 Fachkliniken des Klinikums Stuttgart.



### **1.8 Das Zentrum für Seelische Gesundheit im Klinikum Stuttgart**

Das Zentrum für Seelische Gesundheit (ZSG) stellt mit 330 Behandlungsplätzen eines der größten psychiatrisch-psychotherapeutischen Zentren an einem deutschen Klinikum der Maximalversorgung dar. Es gliedert sich im Wesentlichen in diese drei Kliniken: allgemeine- und spezielle Psychiatrie, Klinik für Suchtmedizin und Abhängiges Verhalten sowie die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie für Ältere.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Untersuchungsmethoden durch das Labor**

Hämatologische Untersuchungen und Bestimmungen von klinisch-chemischen Parametern erfolgten mit Routinemethoden im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Zum TDM der Psychopharmaka wurde die Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) gekoppelt mit der Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) eingesetzt.

#### **2.1.1 Konzentrationsbestimmung im Plasma mittels der LC-MS/MS:**

Nach der Probenvorbereitung mittels Präzipitation erfolgten eine partielle Auftrennung der Analyte und die quantitative Messung spezifischer Massenübergänge der untersuchten Medikamente.

#### **2.1.2 Verwendete Geräte und Materialien**

Das Messsystem war eine LC-MS/MS-Anlage der Firma Waters, bestehend aus einem Alliance 2695 LC-System und einem Quatro Micro Massenanalysator oder H-Class UPLC mit TQD Massenanalysator.

Es wurden folgende Geräte und Software eingesetzt:

- Zentrifuge für Eppendorfgläser (Hettich, Tuttlingen, D)
- Analysenwaage (Mettler-Toledo, Gießen, D)
- Vibriermixer (VWR International, Darmstadt, D)
- HPLC Anlage Alliance 2695 oder H-Class UPLC (Waters, Eschborn, D)
- MS Detector Quattro micro API oder TQD (Waters, Eschborn, D)
- Controllersoftware MassLynx (Waters, Eschborn, D)
- Wasserentionisierer (Millipore, Billerica, MA, USA)

Es kamen folgende Materialien zum Einsatz:

- Multipipette mit Combitips (Eppendorf, Hamburg, D)
- Pipetten: 1000 µl verstellbar, 200 µl fest, 100 µl verstellbar (Eppendorf, Hamburg, D)
- Gelbe und blaue Pipettenspitzen (Sarstedt, Nümbrecht, D)

- Reaktionsröhrchen 1,5 ml (Eppendorf, Hamburg, D)
- Injektionsgefäße LCMS (Sarstedt, Nümbrecht, D)
- Analytische Säule, (Chromsystems, Gräfelfing, D)

## **2.2 Analytischer Ablauf**

### **2.2.1 Notwendige Vorarbeiten**

Verwendete Lösungen wurden auf Raumtemperatur gebracht und gemischt. Patientenproben und Kalibrator wurden auf Raumtemperatur gebracht und sorgfältig gemischt.

### **2.2.2 Probenvorbereitung**

Die Probenvorbereitung wurde gemäß der Arbeitsvorschrift für die LC-MS/MS-Bestimmung von Antidepressiva und Neuroleptika aus Plasma/Serum (Chromsystems, AV\_92000\_TDM\_MSMS Antidepressiva/Neuroleptika) in folgenden Arbeitsschritten durchgeführt:

1. 40 µl Plasma (Kalibrator, Kontrollen, Proben) und 20 µl-Extraktionsbuffer wurden in ein beschriftetes Reaktionsgefäß pipettiert und durchgemischt.
2. Es folgte eine Inkubation über 2 Minuten bei Raumtemperatur
3. Es wurden 200 µl der Präzipitations-Mischung und interne Standards zugegeben.
4. Es erfolgte eine Mischung für mindestens 30 Sekunden (Vortex).
5. Anschließend erfolgte eine Zentrifugation über 5 Minuten.
6. Ein Überstand von 80 µl wurde in die Fläschcheninlays pipettiert, eine Menge von 200 µl Dilutionsbuffer<sup>1</sup> wurde ebenfalls in die Inlays gegeben, mit dem Deckel verschlossen und gründlich gemischt.

### 2.2.3 Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Herstellung der mobilen Phasen A und B (Psychopharmaka):

Zur Herstellung der mobilen Phase A werden 154 mg Ammoniumacetat in ca. 900 ml entionisiertes Wasser gegeben, danach werden 50 µl konzentrierte Ameisensäure und 50 ml Methanol hinzugefügt. Anschließend wird mit 1 Liter entionisiertem Wasser aufgefüllt und 10 Minuten gemischt.

Zur Herstellung der mobilen Phase B werden 385 mg Ammoniumacetat und 125 µl konzentrierte Ameisensäure auf 2,5 Liter Methanol aufgefüllt und 10 Minuten gemischt.

Säule: Analytische Säule, (Chromsystems, Gräfelfing, D)  
Flow: 0,6 ml/min  
Ion Mode: Electrospray +  
Temperatur: 30°C  
Injektionsvolumen: 30 µl (QuattroMicro) oder 10 µl (TQD)

Tabelle 7: Messbereiche der LCMS-/MS-Methoden

Medikament	Messbereiche in µg/l
Clozapin	11,0–1600,0
Norclozapin	25,0–1200,0
Olanzapin	1,0–400,0
Desmethylolanzapin	2,0–400,0
Risperidon	1,0–80,0
9-OH-Risperidon	1,0–400,0

### 2.2.4 MS-Parameter der untersuchten Medikamente

Tabelle 8: Massenübergänge der untersuchten Medikamente, die in der Labormedizin im Klinikum Stuttgart zur Anwendung kommen

Medikament	Übergänge in m/z
Clozapin	327.08 > 270.0 m/z
Norclozapin	313.08 > 269.9 m/z
Olanzapin	313.12 > 256.00 m/z
Desmethylolanzapin	299.07 > 256.00 m/z
Risperidon	411.14 > 191.0 m/z
9-OH-Risperidon	427.2 > 207.0 m/z

#### 2.2.5 Analytische Zuverlässigkeit

Die Methode wurde nach der European Medicines Agency (EMA) validiert. Die Unpräzision lag <15% über den gesamten Messbereich. Die Methode ist bei der Deutschen Akkreditierungsstelle (DAkkS) akkreditiert. Zur Sicherung der Richtigkeit wird bei jedem Lauf eine interne Qualitätskontrolle durchgeführt und zur externen Qualitätskontrolle regelmäßig an Ringversuchen der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) teilgenommen.

#### 2.2.6 Mitteilung der Ergebnisse

Im Klinikum Stuttgart werden die Ergebnisse in der Einheit µg/l übermittelt.

### **2.3 Patienten und Auswertung der medizinischen Daten**

Die vorliegende Untersuchung ist eine retrospektive Auswertung von Plasmakonzentrationen der Antipsychotika Clozapin, Olanzapin und Risperidon, gemessen im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Klinikums Stuttgart im Rahmen eines TDMs von Patienten, die stationär, teilstationär oder ambulant im Zentrum für Seelische Gesundheit im Klinikum Stuttgart in Behandlung waren. Zusätzlich erfolgte eine Beurteilung der klinischen Wirkung und Verträglichkeit durch Auswertung der entsprechenden Krankenakten im Klinikum Stuttgart. Im Zeitraum 2010 bis 2013 wurden insgesamt 852 Bestimmungen von Psychopharmaka im Plasma von 204 Patienten durchgeführt, wobei 97 weibliche und 107 männliche Patienten eingeschlossen waren. Von diesen Patienten wurden 66 mit Clozapin, 76 mit Olanzapin und 62 mit Risperidon behandelt. Die jeweils verabreichten Tagesdosen wurden aus den Patientenakten des Zentrums für Seelische Gesundheit entnommen. Es wurden sowohl Patienten mit psychopharmakotherapeutischer Mono- als auch mit Kombinationstherapie betrachtet. Als Kombinationstherapie wurde die Behandlung mit anderen Antipsychotika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Psychostimulanzien und Antidementiva definiert. Eine passagere Behandlung von Sedativa wie Benzodiazepinen wurde nicht berücksichtigt. Ob ein Nikotinkonsum vorlag,

konnte aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht überprüft und erfasst werden.

Tabelle 9: Übersicht über die psychopharmakotherapeutische Behandlung des Patientenkollektivs, unterteilt in Mono- und Kombinationstherapie

<b>Antipsychotikum</b>	<b>N=mono</b>	<b>N=kombi</b>
<b>Clozapin</b>	17	49
<b>Olanzapin</b>	34	42
<b>Risperidon</b>	26	36

Es wurden nur Patienten in die Auswertung aufgenommen, bei denen mindestens drei Plasmakonzentrationen der vorgenannten AP im Steady-State innerhalb des Zeitraumes von 2010 bis 2013 durchgeführt wurden. Erfasst wurden Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, schizoaffektiven Störungen, organisch-wahnhaften Störungen, affektiven Störungen sowie mit Persönlichkeitsstörungen. Die Behandlungsdauer wurde durch die Zeitspanne zwischen erstem und letztem Messzeitpunkt (Bestimmung der Plasmakonzentrationen der untersuchten AP) und dem zugehörigen psychiatrischen Behandlungsverlauf definiert. Nachfolgend ist das Vorgehen der Informationsgewinnung und Kategorisierung der klinischen Parameter dargestellt:

### 2.3.1 Diagnose

Als Diagnose wurde die primäre, im ärztlichen Entlassbericht für die antipsychotische Behandlung maßgebliche Diagnose definiert. Eine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Erkrankung wurde anhand der Art der psychiatrischen Diagnose sowie dem Krankheitsverlauf getroffen.

### 2.3.2 Remission

Die klinischen Remissionsparameter wie generelle Remission als Erfolgsparameter der Behandlung, *psychotische Symptome*, *Antriebsniveau* und *Affekt* wurden bei nicht vorliegenden standardisierten Beurteilungsfragebögen oder -skalen entsprechend der ärztlichen Entlass- und

Zwischenberichte sowie der ärztlichen und pflegerischen Verlaufsdokumentation in die Grade *vollständig remittiert* (Fehlen von klinischen Zeichen der Erkrankung), *teilweise remittiert* (teilweises Ansprechen auf die Behandlung und Besserung der klinischen Zeichen bzw. der psychopathologischen Parameter) und *nicht remittiert* (non-response, keine oder nur geringfügige Besserung der klinischen Zeichen der Erkrankung bzw. der psychopathologischen Parameter) eingeteilt. Die Differenzierung der Remissionsparameter entspricht in angepasster Form den Kriterien zur Remission schizophrener Erkrankungen der *Remission in schizophrenia working group* nach Andreasen et.al. [10]. Die vorgenommene Einteilung und Kategorisierung wurde aufgrund der Heterogenität des untersuchten Patientenkollektivs in modifizierter Form entsprechend der Definitionen von *response, remission und recovery* von O'Donovan vorgenommen [177].

### 2.3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Erfassung von UAW erfolgte durch Auswertung der Patientenakte unter Berücksichtigung von ärztlichen Berichten und Entlassberichten, ärztlicher und pflegerischer Verlaufsdokumentation, Sichtung entsprechender apparativer Diagnostik (Elektrokardiogramme und ggf. vorliegende Echokardiographien, ggf. Elektroenzephalogramme) sowie sämtlicher vorliegender labormedizinischer Daten. Es wurden folgende, für AP typische, UAW erfasst:

- Extrapiramidalmotorische Störungen,
- Gewichtszunahme,
- metabolische Störungen (arterielle Hypertonie, erhöhte Glucosekonzentration im Blut, Fettstoffwechselstörung (pathologische Cholesterinwerte)),
- generalisierte epileptische Anfallsereignisse,
- malignes neuroleptisches Syndrom,
- kardiale Symptome wie Arrhythmien, Reizleitungsveränderungen, kardiovaskuläre Ereignisse oder Myokarditiden,
- Delirien,

- typische Veränderungen des hämatopoetischen Systems wie Agranulozytosen sowie
- vegetative UAW wie Sialorrhoe oder orthostatische Veränderungen.

Es wurden nur dokumentierte UAW während des Beobachtungszeitraums berücksichtigt, eine Unterteilung erfolgte in *vorhanden* oder *nicht vorhanden*. Bei vorhandenen UAW erfolgte eine weitere Differenzierung, ob die Behandlung mit dem untersuchten Medikament fortgeführt wurde oder aufgrund von Komplikationen (wie Tod des Patienten, schwerwiegende medizinische Zwischenfälle mit Notwendigkeit einer interdisziplinären Behandlung oder gravierende UAW) abgebrochen wurde.

#### **2.4 Auswertung der pharmakokinetischen Daten**

Die therapeutischen Referenzintervalle wurden aus der Consensus-Leitlinie der AGNP entnommen. Dort werden zusätzlich Kenngrößen angegeben, die zur Therapiesteuerung hilfreich sein können. Es sind dies der dosisbezogene Referenzbereich (C/D) und das Verhältnis von Metaboliten zur Muttersubstanz (M/P-Ratio). Die Berechnung des dosisbezogenen Referenzbereichs erfolgt über die Multiplikation der von der AGNP definierten Faktoren *C/D low* bzw. *C/D high* [ng/ml/mg] mit der täglichen Dosis.

#### **2.5 Statistische Methodik**

Für die statistische Auswertung wurde für jeden Patienten der Median über die 3 bis 5 entnommenen Blutproben des Beobachtungszeitraumes für die Plasmakonzentration, die C/D-Konzentration und den Metabolit-/Parent-Quotienten (M/P) zugrunde gelegt. Für die beiden letztgenannten Faktoren wurde zudem der Interquartilsabstand als Maß der Streuung bestimmt. Die deskriptive Darstellung der aufbereiteten Daten sowie der Faktoren ‚Alter‘ und ‚Behandlungstage‘ erfolgte über das arithmetische Mittel und der Standardabweichung separat für jedes der drei AAP Clozapin, Olanzapin und Risperidon (Summe aus Risperidon und 9-OH-Risperidon). Die statistische Auswertung wurde für jedes AAP gesondert durchgeführt. Für die



Korrelationsanalyse der metrischen Variablen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet, für die nominalen Variablen der Chi-Quadrat-Test. Der Einfluss des TDM's, des Alters, der Behandlungstage und des Geschlechts auf die Remission der definierten klinischen Parameter wurde durch logistische Regression untersucht. Die Auswertung der definierten klinischen Verlaufparameter sowie der beobachteten UAW in Abhängigkeit zu den gemessenen Plasmakonzentrationen der untersuchten Psychopharmaka erfolgte mittels Chi-Quadrat oder exaktem Fisher-Test. Die Multikollinearität der unabhängigen Variablen wurde im Vorfeld mittels des Spearman-Korrelationskoeffizienten für alle Paarungen, sowie dem VIF (variance inflation factor) ausgewertet. Variablen mit einem VIF > 5 wurden nicht berücksichtigt. Für die interne Validierung der Modelle wurde eine Bootstrapping-Methode mit B=50 Replikaten eingesetzt. Es wurde zweiseitig getestet und das Signifikanzniveau wurde mit 5 % definiert.

#### 2.5.1 Rechnungen und verwendete Programme

Alle Daten wurden in anonymisierter Form mit dem Datenverwaltungsprogramm *Microsoft Excel* erfasst, anschließend wurden statistische Analysen mit den Statistikprogrammen *MedCalc* für Windows, Version 12.5 (MedCalc-Software, Ostend, Belgien), *SPSS* für Windows, Version 22 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Eine Beratung bei der statistischen Auswertung erfolgte durch das Institut für Statistische Dienstleistungen Muon-Stat (Stuttgart, D). Zur Verwaltung der Zitate der verwendeten Literatur kam das Zitierprogramm *Citavi*, Version 4.3.0.15 (Citavi, Wädenswil, Schweiz), zur Anwendung.

#### 2.6 Zielsetzung

In dieser retrospektiven Feld-Studie sollte für die AAP Clozapin, Olanzapin und Risperidon überprüft werden, ob unter klinischen Routinebedingungen in einer großen kommunalen psychiatrischen Einrichtung die in der Literatur empfohlenen therapeutischen Referenzbereiche erreicht und eingehalten werden. Als Grundlage wurde die Consensus Leitlinie der AGNP herangezogen. Ein weiteres Ziel war es, zu überprüfen, inwieweit die in dieser Leitlinie

publizierten Kenngrößen dosisabhängiges Referenzintervall (C/D) und das Verhältnis von Metabolit zu Muttersubstanz (M/P-Ratio) bei Patienten mit Plasmakonzentrationen der AP außerhalb des therapeutischen Referenzintervalls tatsächlich auffällig sind und eventuell zur Erklärung beitragen können, warum der TR nicht erreicht wurde. Diese Untersuchungen sollten für Patienten unter Monotherapie der drei genannten AP und unter Komedikation vorgenommen werden. Ergänzend sollte geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen TDM und klinischen Ereignissen (Remission, UAW) bestand. In diesem Zusammenhang war es auch Ziel, zu prüfen, ob demographische Daten wie Alter und Geschlecht oder z. B. die Behandlungsdauer eine Assoziation mit einem klinischen Erfolg oder UAW hatten.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Gesamtpatientenkollektiv**

#### **3.1.1 Altersverteilung:**

Der größte Anteil des untersuchten Patientenkollektivs war zwischen 30 und 50 Jahre alt. Der jüngste Patient war 19, der älteste 76 Jahre alt. Der Median betrug 40 Jahre (Abbildung 2).

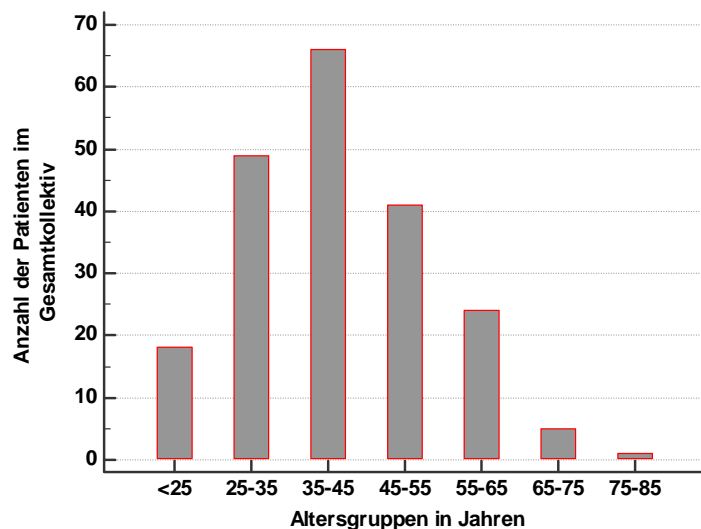


Abbildung 2: Altersverteilung des gesamten Studienkollektivs (n=204)

#### **3.1.2 Geschlechterverteilung:**

Das Gesamtpatientenkollektiv bestand aus 82 weiblichen und 122 männlichen Patienten.

#### **3.1.3 Verteilung der Diagnosen im Gesamtpatientenkollektiv**

Der relativ größte Anteil von 156 Patienten (entsprechend 76,5 %) wurde aufgrund der Diagnose einer schizophrenen Erkrankung behandelt, was auch die primäre Behandlungsindikation für die in dieser Arbeit untersuchten Medikamente darstellt.

Ebenfalls vergleichsweise häufig erfolgte die Behandlung bei schizoaffektiver Erkrankung mit 13 % und bipolar affektiver Störung mit 2,9 %, was auch (teilweise eingeschränkt) zugelassene Indikationen für die Behandlung mit

Olanzapin und Risperidon sind. Die psychiatrischen Diagnosen des Gesamtkollektivs sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Psychiatrische Diagnosen der untersuchten 204 Patienten.

Diagnosegruppe	Patientenanzahl
Schizophrene Erkrankungen (F20.x)	156
Schizoaffective Störung (F25.x)	27
Bipolar-affektive Störungen (F31.x)	6
Rezidivierende depressive Störungen (F33.x)	4
Organisch-wahnhafte Störungen (F06.x)	4
Anhaltende wahnhafte Störungen (F22.x)	2
Depressive Störungen (F32.x)	2
Akute psychotische Störungen (F23.x)	2
Persönlichkeitsstörungen (F60.x)	1

Die Bezeichnung in Klammern beschreibt die Diagnosegruppe gemäß ICD-10 [271].

#### 3.1.4 Komedikation

Im untersuchten Gesamtpatientenkollektiv von 204 Patienten wurden 127 Patienten mit einer psychopharmakotherapeutischen Komedikation behandelt, 77 Patienten erhielten entsprechend eine Monotherapie.

#### 3.1.5 Behandlungsdauer

Die kürzeste in den Patientenakten dokumentierte Behandlungsdauer betrug 9 Tage, die längste Behandlungsdauer 1095 Tage. Der Median betrug 109 Tage. 55 Patienten (27 %) wiesen eine Behandlungsdauer von unter 50 Tagen auf, 39 Patienten (19,1 %) eine Behandlungsdauer von 50–100 Tagen und 35 Patienten (17,2 %) eine Behandlungsdauer zwischen 100 bis 150 Tagen. Somit wies der

relativ größte Anteil (63,3 %) eine Behandlungsdauer von bis zu 150 Tagen auf (Abbildung 3).

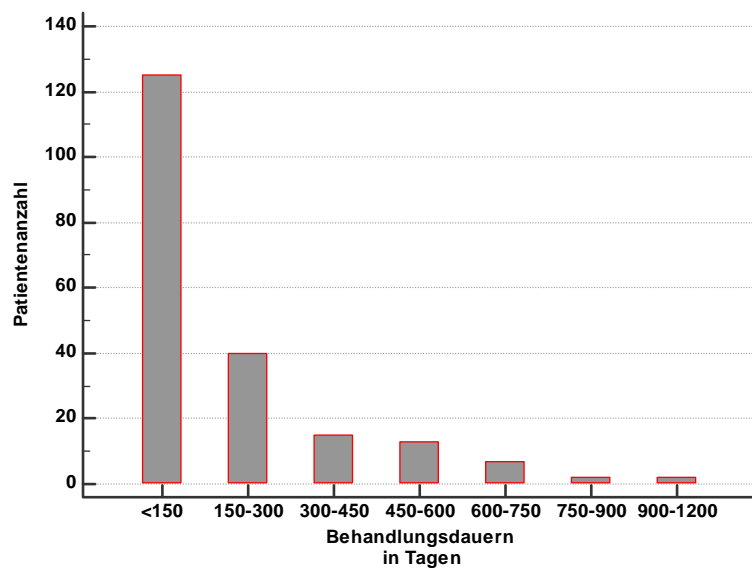


Abbildung 3: Verteilung der Behandlungsdauer in Tagen im Gesamtpatientenkollektiv. Es erfolgte eine Einteilung in Gruppen von jeweils 150 Tagen.

## **3.2 Das Clozapinkollektiv**

### **3.2.1 Altersverteilung**

Die Patienten im Clozapinkollektiv waren 20 bis 73 Jahre alt, wobei eine Konzentration in der Altersgruppe zwischen 35 und 45 Jahren feststellbar war. Der jüngste Patient war 20 Jahre und der älteste 73 Jahre alt. Der Altersmedian betrug 40 Jahre. Die Altersverteilung ist in Abbildung 4 dargestellt:

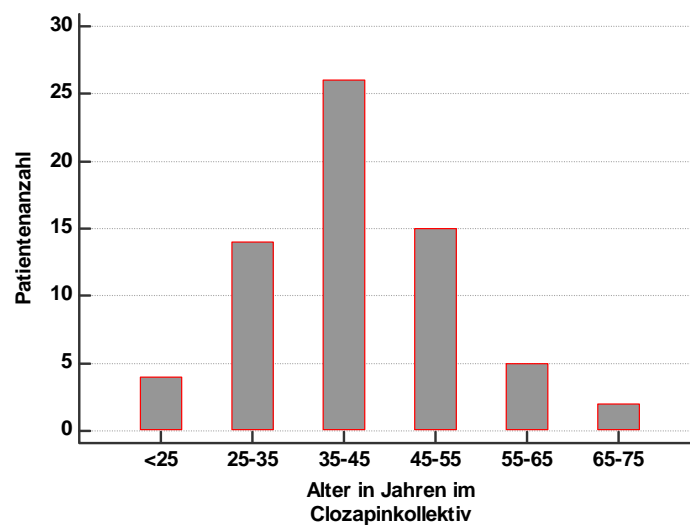


Abbildung 4: Verteilung der Patienten in Altersgruppen im Clozapinkollektiv (n=66).

### 3.2.2 Geschlechterverteilung

Das Patientenkollektiv, das mit Clozapin behandelt wurde, bestand aus 40 Männern und 26 Frauen.

### 3.2.3 Verteilung der Diagnosen im Clozapin-Kollektiv:

Aufgrund der strengeren Indikationsstellung kam Clozapin im untersuchten Patientenkollektiv am deutlich häufigsten (83 %) bei therapieresistenten Schizophrenien zum Einsatz. Die weiteren Diagnosen kamen dementsprechend mit deutlichem Abstand wesentlich weniger häufig vor (Tabelle 11).

Tabelle 11: Psychiatrische Diagnosen der 66 mit Clozapin behandelten Patienten.

Diagnosegruppe	Anzahl
Schizophrene Erkrankungen (F20.x)	55
Schizoaffective Störung (F25.x)	6
Akute psychotische Störung (F23.x)	2
Rez. depressive Störung (F33.x)	2
Organische wahnhafte Störung (F06.x)	1

Die Bezeichnung in Klammern beschreibt die Diagnosegruppe gemäß ICD-10 [271].

### 3.2.4 Komedikation

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 17 Patienten monotherapeutisch und 49 mit psychiatrischer Komedikation behandelt. Die Komedikationen sind in Tabelle 12 gezeigt.

Tabelle 12: Komedikationen im Clozapinkollektiv.

Medikament	Anzahl Patienten
Valproinsäure	6
Zuclopenthixol	9
Pregabalin	10
Sertralin	3
Haloperidol	4
Benperidol	7
Chlorprothixen	4
Duloxetin	2
Quetiapin	4
Amisulprid	8
Aripiprazol	3
Lamotrigin	1
Citalopram	1
Escitalopram	1
Promethazin	2
Paroxetin	2

Einige Patienten erhielten eine kombinierte Psychopharmakotherapie.

### 3.2.5 Behandlungsdauer

Im Clozapinkollektiv wurden 21,2 % der Patienten weniger als 50 Tage behandelt, 37,9 % bis zu 100 Tage. Die Behandlungsdauer lag im Median bei 146 Tagen. Insgesamt zeigten sich hier längere Behandlungszeiträume im Vergleich zu den anderen untersuchten Medikamenten dieser Arbeit, was auf schwerwiegendere psychiatrische Erkrankungen und eine vermehrte Chronizität

hinweist. Die Behandlungsdauer ist in Kategorien von je 150 Tagen in Abbildung 5 dargestellt.

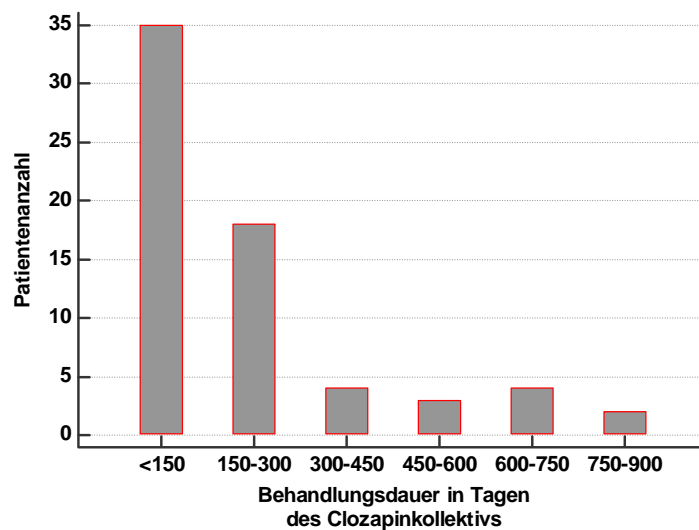


Abbildung 5: Behandlungsdauer in Tagen des Clozapinkollektivs. Es erfolgte eine Einteilung in Gruppen von jeweils 150 Tagen.

### **3.3 Das Olanzapinkollektiv**

#### **3.3.1 Altersverteilung**

Im Olanzapinkollektiv waren lediglich 13,2 % der Patienten unter 25 Jahre alt, 42,1 % waren unter 35 Jahren. Exakt 2/3 der Patienten befanden sich im Altersbereich bis 45 Jahre. Ein vergleichsweise geringer Anteil von 10,6 % war älter als 55 Jahre. Der jüngste Patient war 19 Jahre, der älteste Patient 76 Jahre alt. Der Median betrug 39 Jahre. Die Altersverteilung ist in Abbildung 6 dargestellt:



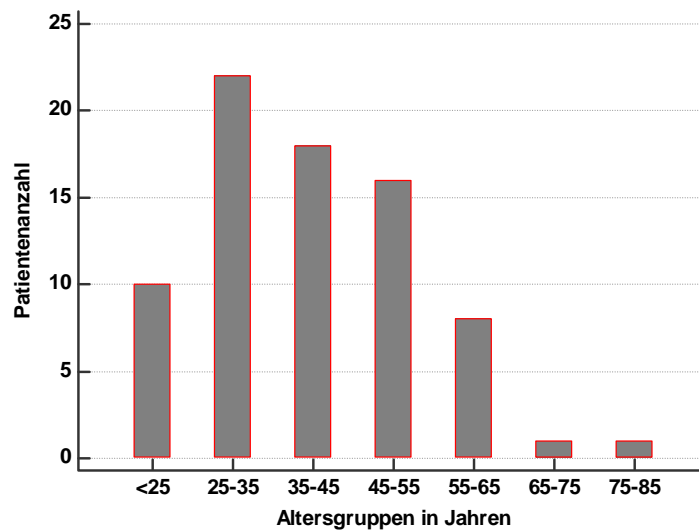


Abbildung 6: Verteilung der 76 Patienten im Olanzapinkollektiv in Altersgruppen.

### 3.3.2 Geschlechterverteilung

Das mit Olanzapinkollektiv bestand aus 50 Männern und 26 Frauen.

### 3.3.3 Verteilung der Diagnosen im Olanzapinkollektiv

Im Olanzapinkollektiv wurden die weitaus meisten Patienten (55, entsprechend 72 %) wegen einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis behandelt. Ein zudem relativ hoher Anteil (13, entsprechend 17 %) wurde aufgrund einer schizoaffektiven Störung behandelt. Die übrigen Diagnosen fanden sich in deutlich geringerer Häufigkeit (Tabelle 13).

Tabelle 13: Psychiatrische Diagnosen im Olanzapinkollektiv.

Diagnosegruppe	Patientenanzahl
Schizophrene Erkrankungen (F20.x)	55
Schizoaffektive Störungen (F25.x)	13
Bipolar-affektive Störungen (F31.x)	2
Anhaltende wahnhafte Störungen (F22.x)	2
Rez. depressive Störungen (F33.x)	2
Persönlichkeitsstörung (F60.x)	1
Depressive Episode (F32.x)	1

Fortsetzung Tabelle 13:

Die Bezeichnung in Klammern beschreibt die Diagnosegruppe gemäß der ICD-10 [271].

#### 3.3.4 Komedikation

Im Olanzapinkollektiv wurden 42 Patienten mit psychopharmakotherapeutischer Komedikation behandelt und 34 Patienten mit einer Monotherapie. Die Komedikationen sind in Tabelle 14 aufgeführt:

Tabelle 14: Komedikation im Olanzapinkollektiv.

Medikament	Anzahl Patienten
Valproinsäure	12
Zuclopenthixol	4
Venlafaxin	1
Haloperidol	4
Benperidol	5
Lithium	2
Duloxetin	1
Quetiapin	2
Amisulprid	2
Aripiprazol	2
Citalopram	2
Flupenthixol	5
Promethazin	2
Fluphenazin	2

Einige Patienten erhielten eine psychopharmakotherapeutische Kombinationstherapie.

#### 3.3.5 Behandlungsdauer

Die kürzeste Behandlungsdauer belief sich 9 Tage, die längste auf 1095 Tage. Der Median betrug 119 Tage. Es wurden 25 % der untersuchten Patienten weniger als 50 Tage behandelt. 44,7% wurden bis zu 100 Tage behandelt. Über die Hälfte der Patienten (57,9 %) wurde bis zu 150 Tagen behandelt. Die Behandlungsdauer ist in Kategorien von 150 Tagen in Abbildung 7 dargestellt.

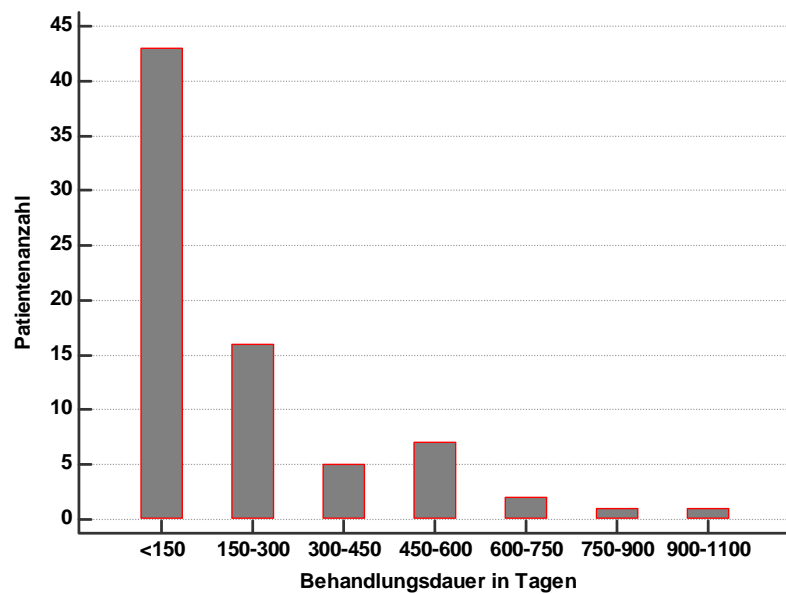


Abbildung 7: Behandlungsdauern des Olanzapinpatientenkollektivs (n=76). Es erfolgte eine Einteilung in Gruppen von jeweils 150 Tagen.

### **3.4 Das Risperidonkollektiv**

#### **3.4.1 Altersverteilung**

Im Risperidon-Kollektiv befanden sich lediglich 4 Patienten (6,5 %) im Altersbereich unter 25 Jahren, 17 Patienten (27,5 %) waren jünger als 35 Jahre und 39 Patienten (63,5 %) waren jünger als 45 Jahre. 13 Patienten (20,7 %) im Risperidon-Kollektiv waren älter als 65 Jahre. Der jüngste Patient war 20 Jahre, der älteste 73 Jahre alt. Der Median betrug 42 Jahre. Die Altersverteilung ist in Abbildung 8 dargestellt:

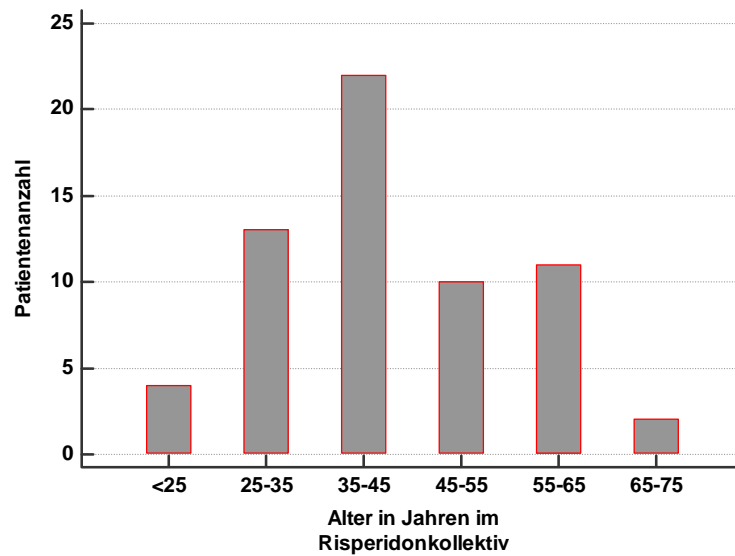


Abbildung 8: Verteilung der Patienten im Risperidonkollektiv nach Altersgruppen (n=62).

### 3.4.2 Geschlechterverteilung

Das mit Risperidon behandelte Patientenkollektiv bestand aus 32 Männern und 30 Frauen.

### 3.4.3 Verteilung der Diagnosen im Risperidonkollektiv

Im Risperidonkollektiv wurden 46 Patienten (74 %) wegen einer schizophrenen Psychose behandelt. Weiterhin wurden mit 9 Patienten relativ viele (15 %) aufgrund einer schizoaffektiven Störung behandelt. Die übrigen Diagnosen waren deutlich seltener (Tabelle 15).

Tabelle 15: Psychiatrische Diagnosen im Risperidonkollektiv.

Diagnosegruppe	Anzahl der Patienten
Schizophrene Psychose (F20.x)	46
Schizoaffektive Störung (F25.x)	9
Bipolar-affektive Störung (F31.x)	4
Organisch-wahnhafte Störung (F06.x)	3

Die Bezeichnung in Klammern beschreibt die Diagnosegruppe nach ICD-10 [271].

#### 3.4.4 Komedikation

Im Risperidonkollektiv wurden 36 Patienten mit psychiatrischer Komedikation und 26 mit einer Monotherapie behandelt. Die Komedikationen sind in Tabelle 16 aufgeführt:

Tabelle 16: Komedikation im Risperidonkollektiv.

Medikament	Anzahl Patienten
Valproinsäure	13
Zuclopenthixol	6
Venlafaxin	1
Haloperidol	2
Benperidol	2
Ziprasidon	4
Asenapin	3
Quetiapin	11
Amisulprid	2
Aripiprazol	1
Citalopram	1
Lamotrigin	1

Einige Patienten erhielten eine kombinierte Psychopharmakotherapie.

#### 3.4.5 Behandlungsdauer

23 Patienten (37,1 %) wiesen eine Behandlungsdauer von weniger als 50 Tagen auf, 37 Patienten (49,7 %) eine Behandlungsdauer von weniger als 100 Tagen. Die meisten Patienten (98,4 %) wurden kürzer als 450 Tage behandelt, lediglich 1,6 % länger. Die kürzeste Behandlungsdauer betrug 12 Tage, die längste Behandlungsdauer 616 Tage. Der Median lag bei 89 Tagen. Die Behandlungsdauer ist in Kategorien von 150 Tagen in Abbildung 9 dargestellt.

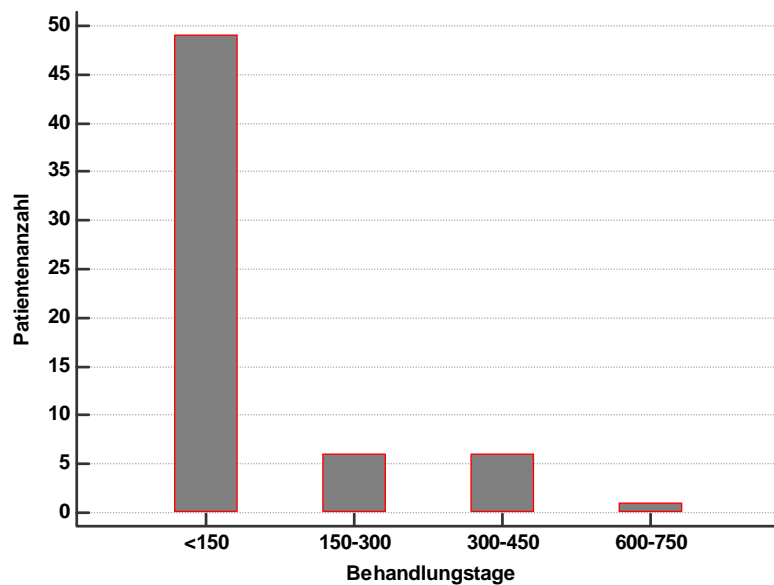


Abbildung 9: Behandlungszeiträume des Risperidonkollektivs (n=62). Es erfolgte eine Einteilung in Gruppen von jeweils 150 Tagen.

### **3.5 Dosierungen und pharmakokinetische Kenngrößen im**

#### **Clozapinkollektiv**

##### **3.5.1 Tagesdosen**

Von den 312 verabreichten täglichen Clozapindosen betrug die niedrigste Dosierung 50 mg und die höchste 900 mg. Der Median betrug 400 mg. Bezogen auf die Patienten (die Zuordnung erfolgte auf der Grundlage der Mediane der dem jeweiligen Patienten verabreichten Tagesdosen) zeigte sich eine deutliche Häufung einer verabreichten Tagesdosis von 300 mg Clozapin. Die verabreichten Mengen im höheren Dosisbereich > 600 mg spielten keine wesentliche Rolle. Abbildung 10 zeigt die Dosen.

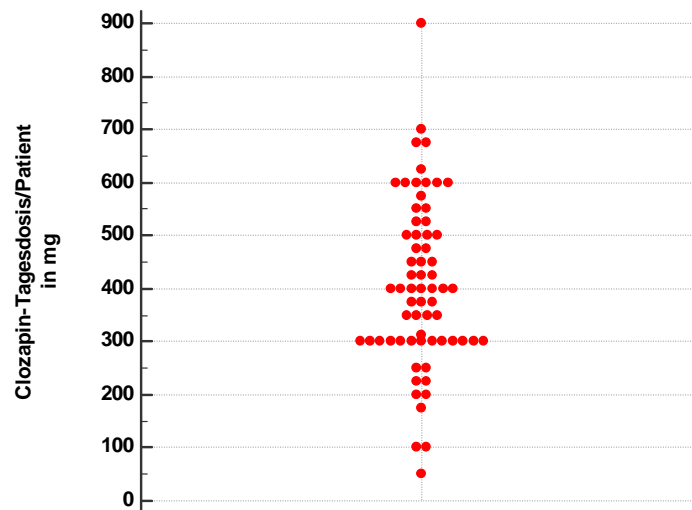


Abbildung 10: Verteilung der Clozapintagesdosen. Dargestellt sind die Mediane der verabreichten Tagesdosen jedes Patienten.

Die Auswertung der Korrelation zwischen verabreichten Tagesdosen und korrespondierenden Plasmakonzentrationen zeigte keinen eindeutigen Zusammenhang, insbesondere nicht bei Dosen > 400 mg (Abbildung 11). Die Korrelation bei Tagesdosen bis 350 mg ergab bei einem  $n=28$  einen Spearman-Korrelationskoeffizienten von  $r=0,139$  und ein Signifikanzniveau von  $p=0,48$ . Die Korrelation bei Tagesdosen über 350 mg ergab bei einem  $n=38$  einen Spearman-Korrelationskoeffizienten von  $r=-0,667$  und ein Signifikanzniveau von  $p=0,69$ .

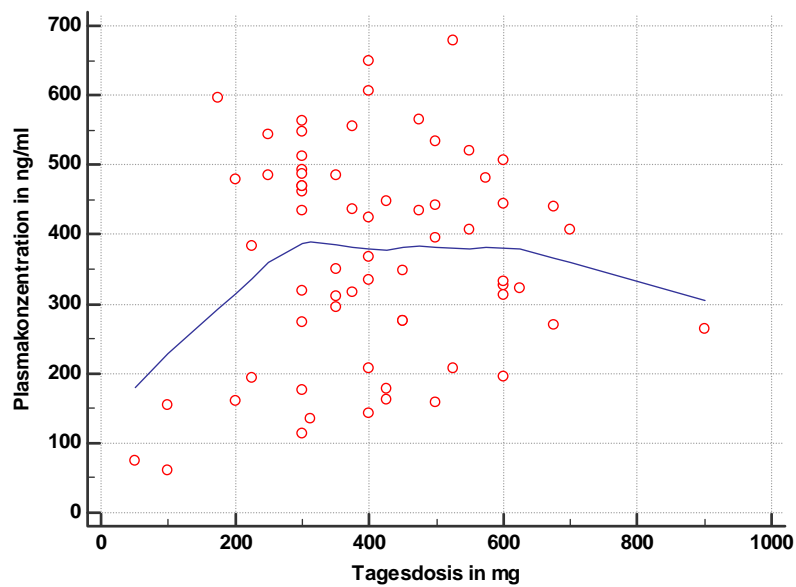


Abbildung 11: Korrelation zwischen Clozapintagesdosis und Plasmakonzentration im Clozapinkollektiv. Dargestellt sind die Mediane der Tagesdosen jedes Patienten und die entsprechenden Mediane der Plasmakonzentrationen. Die blaue Linie stellt den Trend dar.

### 3.5.2 Plasmakonzentrationen von Clozapin

Von den 312 bestimmten Clozapin-Plasmakonzentrationen betrug der niedrigste gemessene Wert 11 ng/ml und der höchste 1720 ng/ml (Abbildung 12). Der Median betrug 365 ng/ml. Bei Betrachtung der 66 mit Clozapin behandelten Patienten und Berechnung der Mediane der zu jedem Patienten vorliegenden Plasma-konzentrationen betrug der niedrigste Wert 60,5 ng/ml und der höchste Wert 679 ng/ml. Der Median betrug 389 ng/ml.



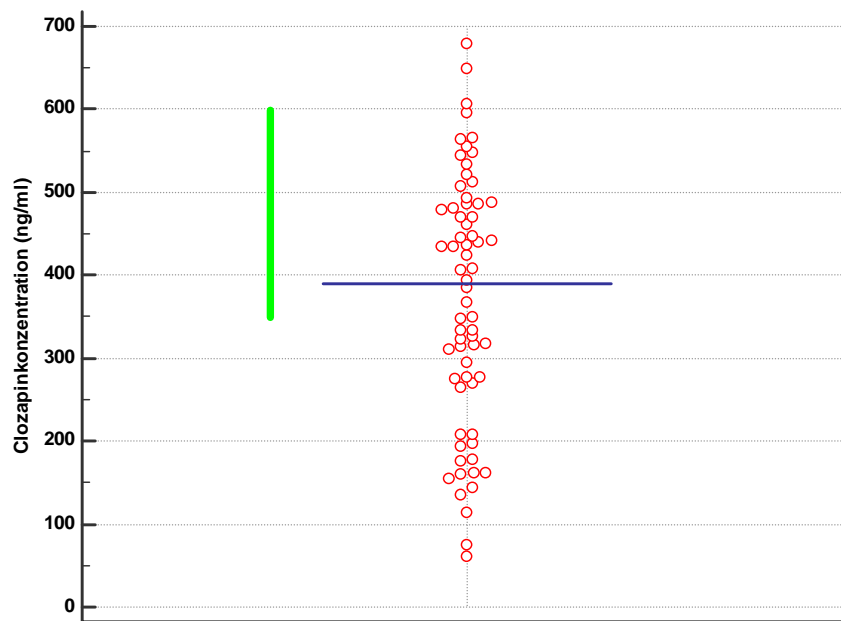


Abbildung 12: Clozapin-Plasmakonzentrationen (n=66). Dargestellt sind die Mediane der Plasmakonzentrationen für jeden Patienten. Die grüne Linie markiert den therapeutischen Referenzbereich von Clozapin, 350-600 ng/ml. Die blaue Linie markiert den Median.

### 3.5.3 Plasmakonzentrationen von Norclozapin

Die Mitbestimmung von Norclozapin ist zur Berechnung von Metabolit-/Parent-Verhältnissen sinnvoll, um Aussagen zum Arzneimittelmetabolismus machen zu können. Von 312 gemessenen Norclozapin-Plasmakonzentrationen betrug der niedrigste Wert 25 ng/ml und der höchste 535 ng/ml. Bei Betrachtung der 66 mit Clozapin behandelten Patienten betrug der niedrigste Wert 25 ng/ml und der höchste Wert 494 ng/ml. Der Median betrug 191,5 ng/ml. Die Korrelation von Clozapin zum Hauptmetaboliten Norclozapin war hochsignifikant mit  $p < 0,0001$  bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,77$ . Die Zusammenhänge sind in Abbildung 13 dargestellt.

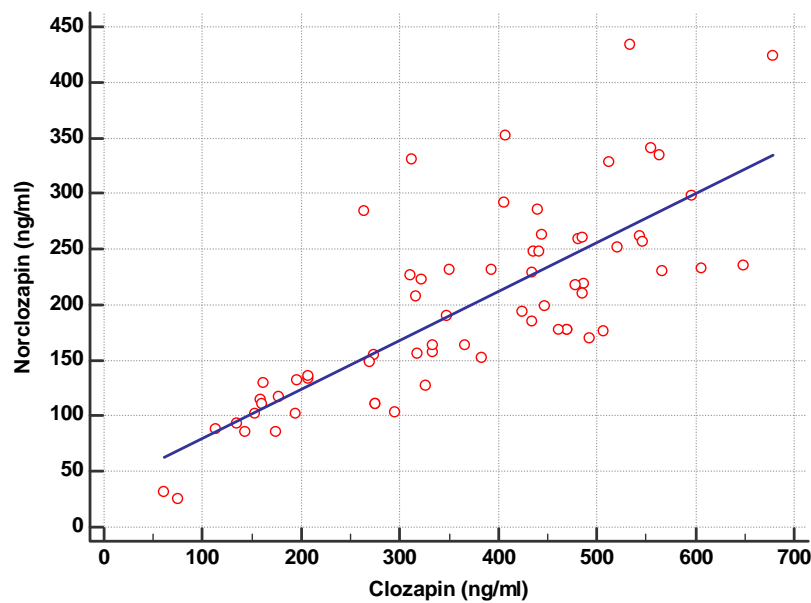


Abbildung 13: Korrelation der medianen Clozapin- und Norclozapinplasmakonzentrationen im Patientenkollektiv (n=66). Die blaue Linie stellt die Regressionslinie dar.

#### 3.5.4 Plasmakonzentrationen und Patienten innerhalb und außerhalb des therapeutischen Referenzbereichs

Im Clozapin-Kollektiv befanden sich 143 Plasmakonzentrationen (45,8 %) innerhalb des TR, 138 Patienten (44,2 %) befanden sich unterhalb und 31 (9,9 %) oberhalb. Wenn man die medianen Plasmakonzentrationen für jeden Patienten berechnet, lagen 33 Patienten (50 %) innerhalb, 30 Patienten (45,5 %) unterhalb und 3 Patienten (4,5 %) oberhalb des TR. Bei den Patienten ohne psychiatrische Komedikation befanden sich 8 Patienten (44,4 %) innerhalb, 9 Patienten (50,0 %) unterhalb und ein Patient oberhalb des TR. Von den Patienten mit psychiatrischer Komedikation lagen 25 Patienten (52,0 %) innerhalb, 21 Patienten (44,0 %) unterhalb und 2 Patienten (4,0 %) oberhalb des TR. Abbildung 14 zeigt die Plasmakonzentrationen der Patienten mit und ohne Komedikation in Bezug zum TR. Die bei jedem einzelnen Patienten gemessenen Plasmakonzentrationen sind als Box-Blots mit Median und Streuung dargestellt. Der Median wurde zur Kategorisierung herangezogen.

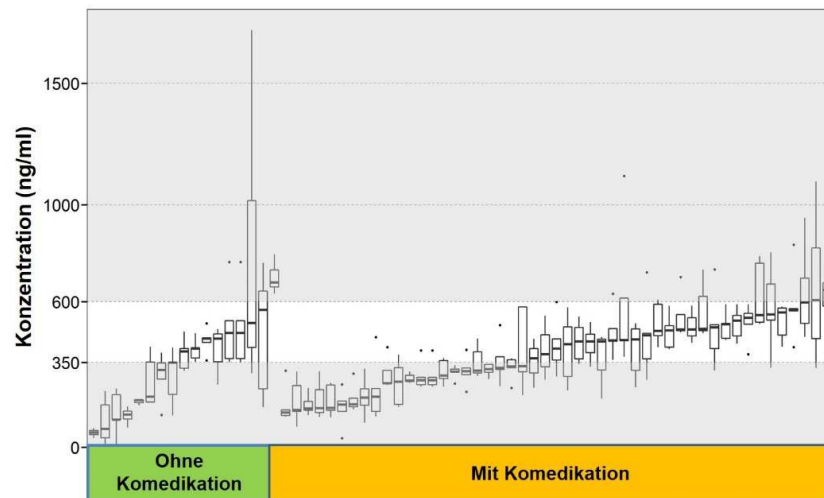


Abbildung 14: Clozapinkonzentrationen von Patienten mit und ohne Komedikation. Für jeden Patienten sind die gemessenen Werte als Median, 5, 25, 75, 95 Perzentile mit Ausreißern dargestellt. Weiß hervorgehoben ist der therapeutische Referenzbereich von 350–600 ng/ml.

### 3.5.5 Dosisbezogener Referenzbereich

180 Plasmakonzentrationen (57,70 %) befanden sich innerhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs für Clozapin, 48 (15,4 %) unterhalb und 84 (26,9 %) oberhalb. Auf der Basis der individuellen medianen Clozapinkonzentrationen lagen 9 (13,6 %) unterhalb, 39 (59,1 %) innerhalb und 18 (27,3 %) oberhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs. Bei den Patienten ohne psychiatrische Komedikation lagen 14 Patienten (77,7 %) innerhalb, einer (5,9 %) unterhalb und 2 Patienten (11,8 %) oberhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs. Bei den Patienten mit psychiatrischer Komedikation befanden sich 25 Patienten (51,0 %) innerhalb, 8 Patienten (16,3 %) unterhalb und 16 Patienten (32,7 %) oberhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs. Abbildung 15 zeigt die Patienten unterhalb des TR, die auch unterhalb des dosisbezogenen Referenzbereiches lagen. Alle Patienten mit einem C/D-Verhältnis  $< 0,48$  lagen auch unterhalb des TR.

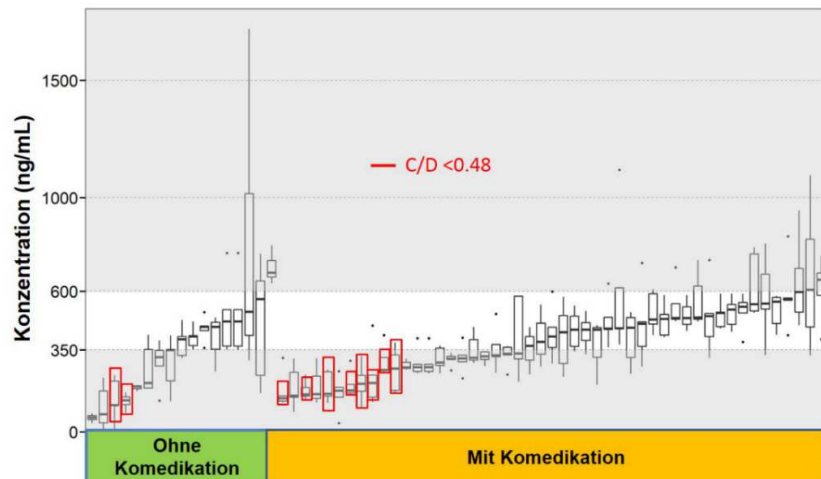


Abbildung 15: Patienten mit einem C/D-Verhältnis < 0,48 in Bezug zum therapeutischen Referenzbereich von Clozapin (weiß hervorgehoben). Links Patienten ohne, rechts Patienten mit Komedikation. Farblich hervorgehoben sind Patienten mit einer Plasmakonzentration < 350 ng/ml und einem C/D-Verhältnis von < 0,48.

Als Ergänzung zu Abbildung 15 ist in Tabelle 17 die Assoziation zwischen TR und dosisbezogenem Referenzbereich für alle Clozapinpatienten zusammengefasst.

Tabelle 17: Assoziation zwischem therapeutischem und dosisbezogenem Referenzbereich im gesamten Clozapinkollektiv.

C/D	Therapeut. Bereich			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	9	0	0	9
Innerhalb	20	18	1	39
Oberhalb	1	15	2	18
Summe	30	33	3	66

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Die beiden Patienten mit hohem C/D und gleichzeitig überschrittenem therapeutischem Bereich befanden sich beide in der Gruppe mit psychiatrischer Komedikation, ebenso der Patient mit unterschrittenem therapeutischem Bereich und hohem C/D. Tabelle 18 zeigt alle Zusammenhänge von

therapeutischem und dosisbezogenem Bereich in der Clozapingruppe ohne Komedikation.

Tabelle 18: Assoziation zwischen therapeutischem und dosisbezogenem Referenzbereich bei Clozapinpatienten mit psychiatrischer Komedikation.

C/D	Therapeut. Bereich			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	8	0	0	8
Innerhalb	13	12	0	25
Oberhalb	1	13	2	16
Summe	22	25	2	49

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Bei Auswertung der Patienten im Clozapin-Kollektiv, welche keine psychiatrische Komedikation erhielten, fällt eine vergleichsweise niedrigere Fallzahl von Patienten unterhalb des therapeutischen und dosisbezogenen Bereiches auf. Insgesamt befindet sich in der Gruppe der nicht komedizierten Patienten ein höherer Anteil innerhalb des passenden C/D-Bereichs. Tabelle 19 zeigt die Beziehungen von therapeutischem zu dosisbezogenem Bereich im Kollektiv ohne Komedikation.

Tabelle 19: Assoziation zwischen therapeutischem und dosisbezogenem Referenzbereich bei Clozapin-Kollektiv ohne psychiatrische Komedikation.

C/D	Therapeut. Bereich			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	1	0	0	1
Innerhalb	7	6	1	14
Oberhalb	0	2	0	2
Summe	8	8	1	17

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

### 3.5.5.1 C/D und Alter

Es konnte keine Korrelation zwischen dem Alter und den dosisabhängigen Referenzintervallen festgestellt werden, weder im Gesamtkollektiv der Clozapinpatienten noch wenn die Patienten nach Monotherapie oder Komedikation aufgeteilt wurden (Abbildungen 16a–c).

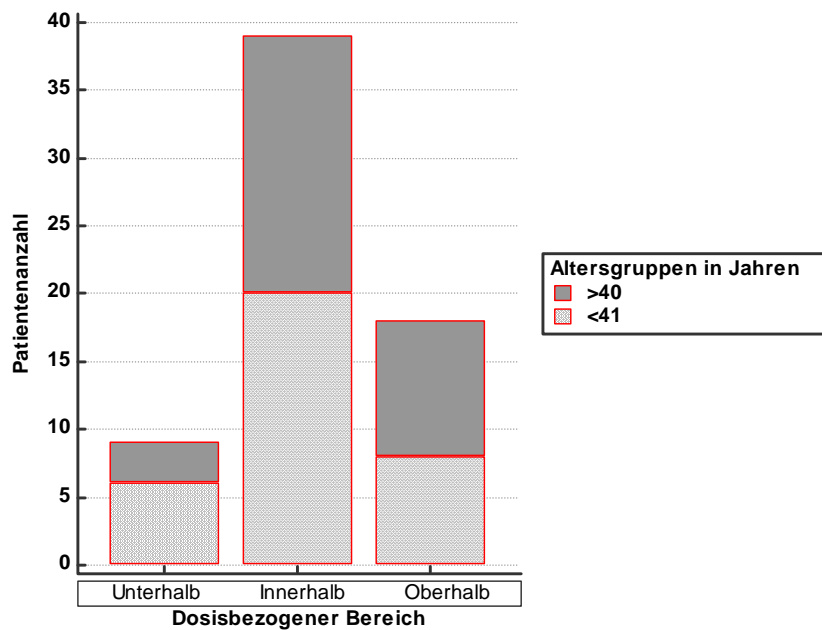


Abbildung 16a: Verteilung des gesamten Clozapinkollektivs (n=66) im dosisbezogenen Bereich und innerhalb zweier definierter Altersgruppen in Jahren. Das Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test betrug 0,55.

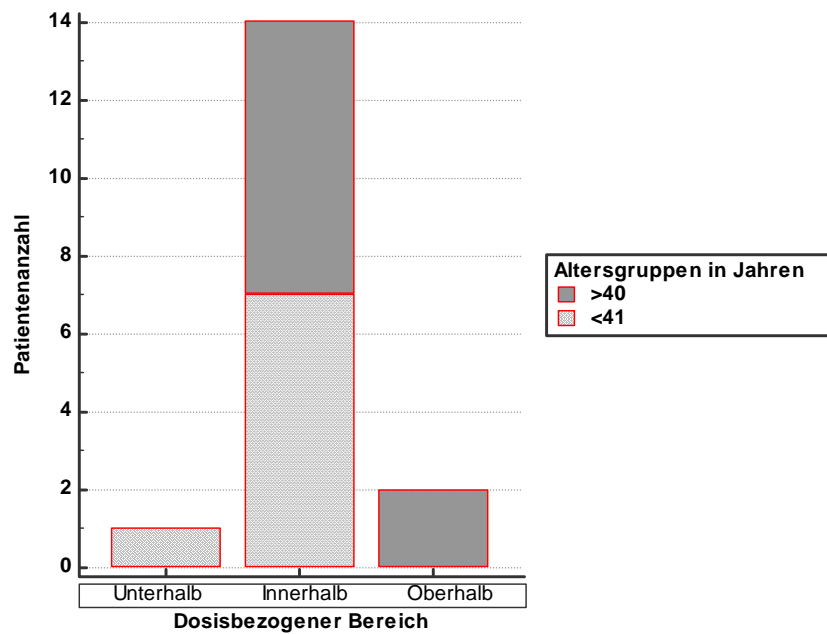


Abbildung 16b: Verteilung des Clozapinkollektivs ohne Komedikation (n=17) im dosisbezogenen Bereich und innerhalb zweier definierter Altersgruppen in Jahren. Das Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test betrug 0,23.

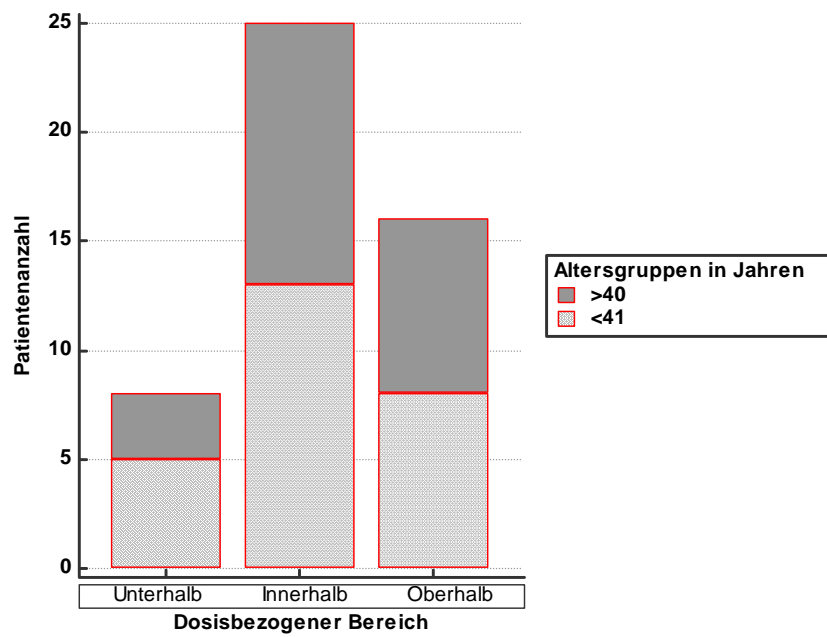


Abbildung 16c: Verteilung des Clozapinkollektivs mit Komedikation (n=49) im dosisbezogenen Bereich und innerhalb zweier definierter Altersgruppen in Jahren. Das Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test betrug 0,84.

### 3.5.5.2 C/D und Geschlecht

Bei der Auswertung des dosisbezogenen Referenzbereichs des gesamten Clozapinkollektivs unter Berücksichtigung des Geschlechts fiel eine signifikante ( $p=0,003$  im Chi-Quadrat-Test) Häufung von oberhalb des dosisbezogenen Referenzbereiches liegenden Werten im weiblichen Geschlecht auf (Tabelle 20), die interessanterweise ausschließlich auf die Verteilung bei den Patienten mit Komedikation zurückzuführen ist (Tabellen 21 und 22).

Tabelle 20: Verteilung des gesamten Clozapinkollektivs im dosisbezogenen Referenzbereich, differenziert nach Geschlecht.

	C/D-Verteilung			
<b>Geschlecht</b>	<b>Unterhalb</b>	<b>Innerhalb</b>	<b>Oberhalb</b>	<b>Summe</b>
Männlich	9	25	6	40
Weiblich	0	14	12	26
Summe	9	39	18	66

In der Gruppe ohne psychiatrische Komedikation befanden sich hingegen alle weiblichen Patienten innerhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs:

Tabelle 21: Verteilung des Clozapinkollektivs ohne psychiatrische Komedikation im dosisbezogenen Referenzbereich, differenziert nach Geschlecht.

	C/D-Verteilung			
<b>Geschlecht</b>	<b>Unterhalb</b>	<b>Innerhalb</b>	<b>Oberhalb</b>	<b>Summe</b>
Männlich	1	7	2	10
Weiblich	0	7	0	7
Summe	1	14	2	17



Tabelle 22: Verteilung des Clozapinkollektivs mit psychiatrischer Komedikation im dosisbezogenen Referenzbereich, differenziert nach Geschlecht.

	C/D-Verteilung			
Geschlecht	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	Summe
Männlich	8	18	4	30
Weiblich	0	7	12	19
Summe	8	25	16	49

### 3.5.6 Metabolit-/Parent-Quotienten

Im Clozapinkollektiv befanden sich 73 Quotienten (23,4 %) unterhalb, 192 Quotienten (61,5 %) innerhalb und 47 Quotienten (15,1%) oberhalb der AGNP Referenzbereiche. Auf der Basis der medianen Norclozapin/Clozapin-Quotienten jedes einzelnen Patienten hatten 12 (18,2 %) einen Quotienten unterhalb, 47 (71,2 %) innerhalb und 7 (10,6 %) oberhalb des Referenzbereichs. Der mediane M/P-Quotient im gesamten Clozapinkollektiv betrug 0,54 (Abbildung 17).

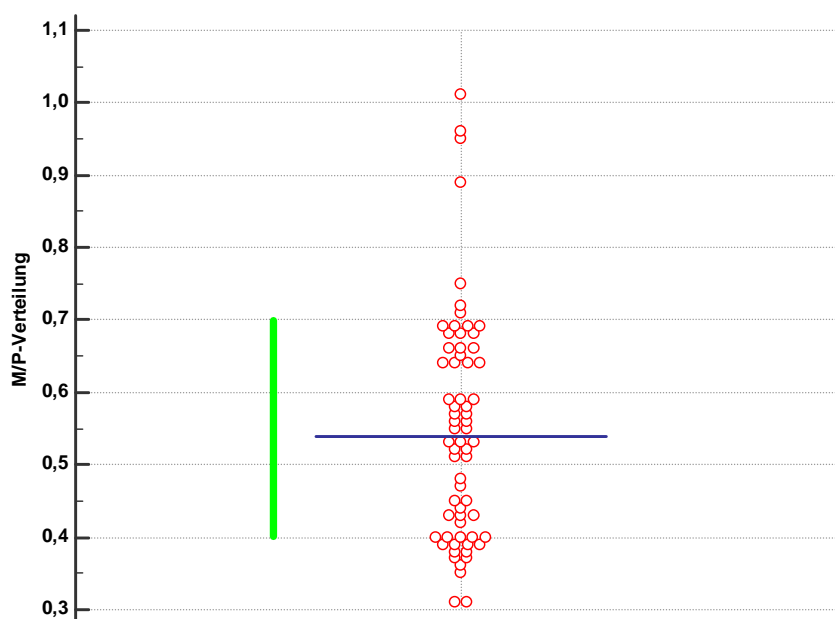


Abbildung 17: Verteilung der M/P-Quotienten im Clozapin-Gesamtkollektiv, bezogen auf die Mediane der 66 Patienten. Die grüne Linie markiert den M/P-Referenzbereich für Clozapin (0,4-0,7). Die blaue Linie markiert den Median.

Bei den Patienten mit psychiatrischer Komedikation hatten 10 (20,4 %) niedrige M/P-Quotienten, 34 (69,4 %) passende und 5 Patienten (10,2 %) zu hohe M/P-Quotienten. Der Median betrug 0,53 (Abbildung 18).

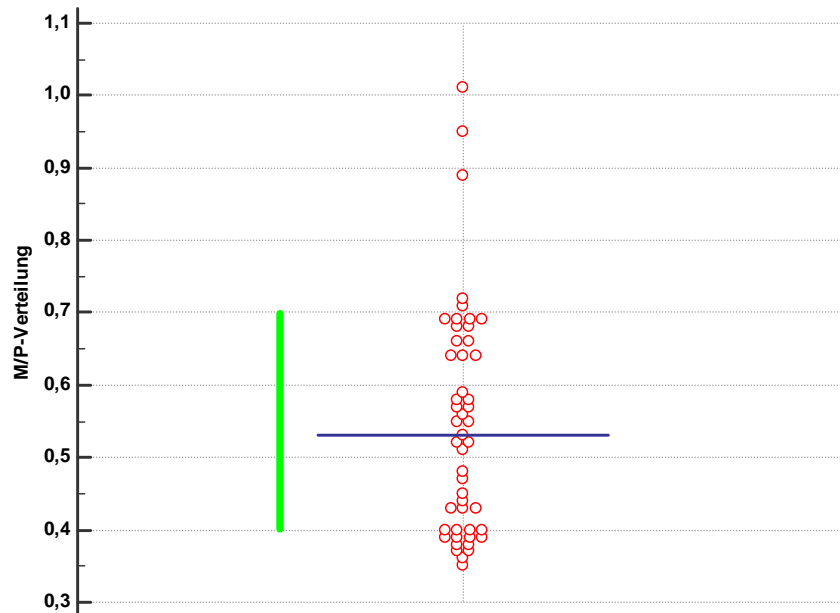


Abbildung 18: Verteilung der medianen M/P-Quotienten im Clozapinkollektiv mit psychiatrischer Komedikation (n=49). Die grüne Linie markiert den M/P-Referenzbereich für Clozapin. Die blaue Linie markiert den Median.

Bei den Patienten ohne psychiatrische Komedikation hatten 2 Patienten (11,1 %) niedrige, 14 Patienten (77,8 %) passende und 2 Patienten (11,1 %) zu hohe M/P-Quotienten. Der Median betrug 0,56 (Abbildung 19).

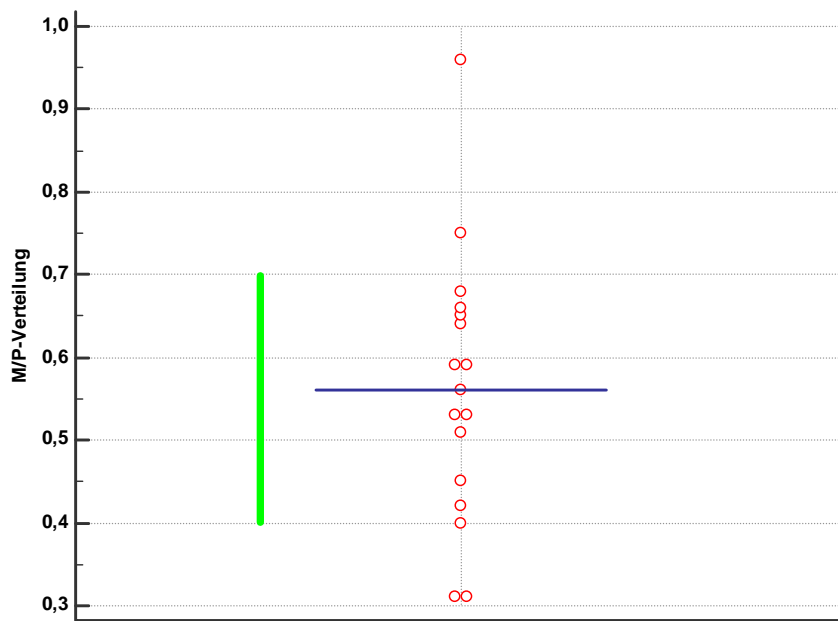


Abbildung 19: Verteilung der medianen M/P-Quotienten im Clozapin-Kollektiv ohne psychiatrische Komedikation (n=17). Die grüne Linie markiert den M/P-Referenzbereich für Clozapin. Die blaue Linie markiert den Median.

Die Patienten mit zu hohen oder zu niedrigen M/P-Quotienten sind in Abbildung 20 hervorgehoben, die die Plasmakonzentrationen der Patienten im gesamten Clozapin-Kollektiv zeigt.

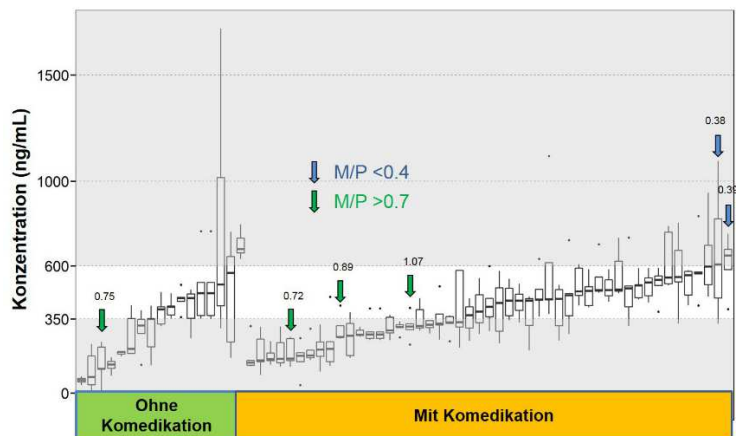


Abbildung 20: Patienten im Clozapin-Kollektiv mit einem M/P-Verhältnis  $< 0,4$  als Hinweis für einen langsamen Metabolismus und  $> 0,7$  als Hinweis für einen schnellen Metabolismus. Links Patienten ohne Komedikation, rechts Patienten mit Komedikation. Weiß hervorgehoben ist der therapeutische Referenzbereich von 350–600 ng/ml.

Abbildung 21 zeigt kombiniert für die Patienten unterhalb des TR solche an, die zusätzlich entweder das dosisabhängige Referenzintervall nicht erreicht haben oder einen hohen M/P-Quotienten aufweisen.

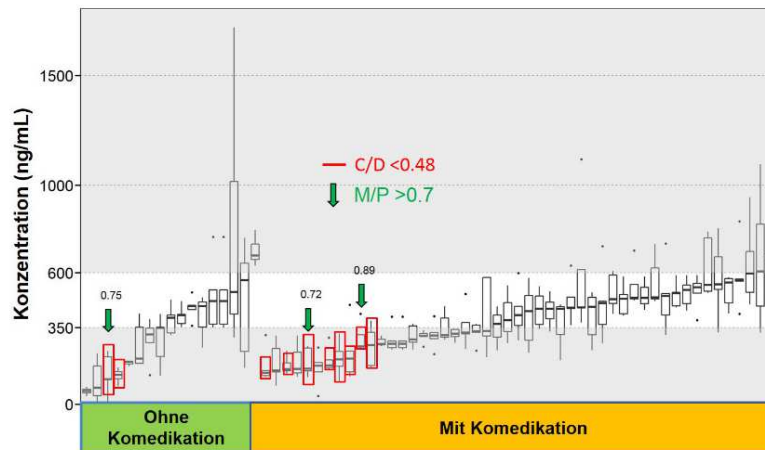


Abbildung 21: Patienten im Clozapin-Kollektiv mit niedrigem ( $< 0,48$ ) dosisbezogenen Referenzbereich und hohem M/P-Verhältnis ( $> 0,7$ ). Weiß hervorgehoben ist der therapeutische Referenzbereich von 350–600 ng/ml.

#### 3.5.6.1 M/P und Lebensalter

Durch eine Korrelationsanalyse wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Alter und dem M/P-Quotienten vorlag. Es ist vorstellbar, dass mit zunehmenden Alter die Metabolisierungsleistung nachlässt und damit der Quotient zunimmt. Wie die Abbildungen 22a–c zeigen, war dies im Clozapin-Kollektiv nicht festzustellen, allenfalls eine Tendenz der schnelleren Metabolisierung in der jüngeren Gruppe ohne psychiatrische Komedikation.

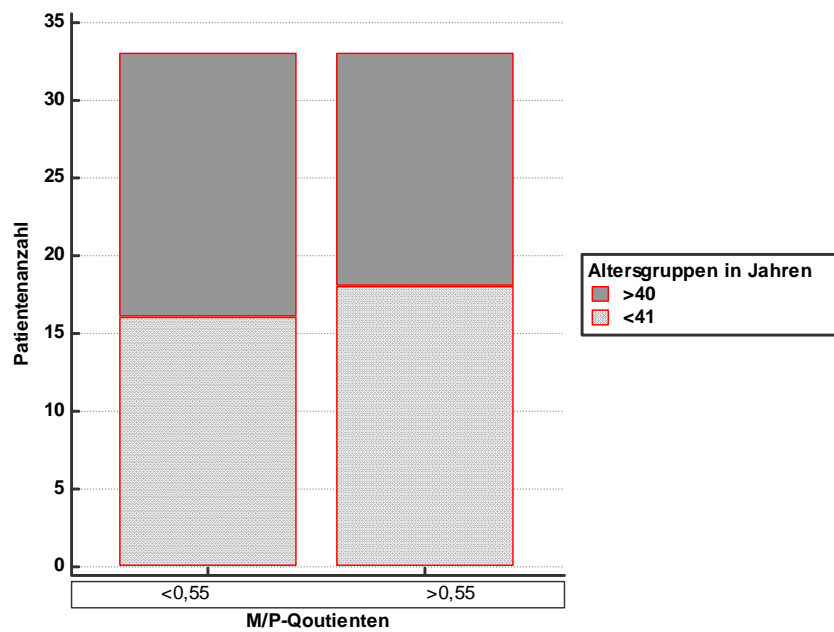


Abbildung 22a: Zusammenhang zwischen M/P-Quotienten und definierten Altersgruppen im gesamten Clozapinkollektiv (n=66). Dargestellt sind die Mediane der M/P-Quotienten jedes Patienten. Das Signifikanzniveau im exakten Fisher-Test betrug 0,81.

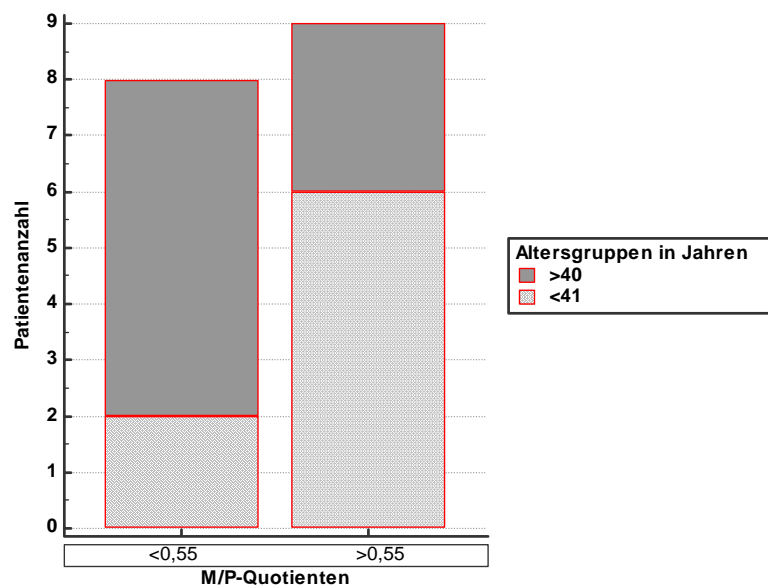


Abbildung 22b: Zusammenhang zwischen M/P-Quotienten und definierten Altersgruppen im Clozapinkollektiv ohne Komedikation (n=17). Dargestellt sind die Mediane der M/P-Quotienten jedes Patienten. Das Signifikanzniveau im exakten Fisher-Test betrug 0,15.

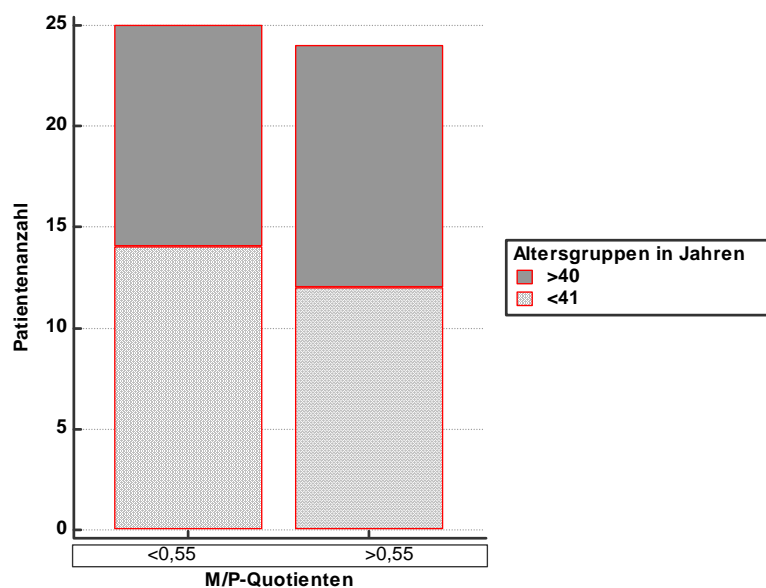


Abbildung 22c: Zusammenhang zwischen M/P-Quotienten und definierten Altersgruppen im Clozapinkollektiv mit Komedikation (n=49). Dargestellt sind die Mediane der M/P-Quotienten jedes Patienten. Das Signifikanzniveau im exakten Fisher-Test betrug 0,78

### 3.5.6.2 M/P und Geschlecht

Im mit Clozapin behandelten Gesamtkollektiv waren prozentual ähnlich viele männliche und weibliche Patienten im passenden M/P-Referenzbereich. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung von Frauen und Männern gab es nicht (Tabelle 23). Die trifft auch zu, wenn man die Kollektive mit (Tabelle 24) und ohne Komedikation (Tabelle 25) analysiert

Tabelle 23: Verteilung der medianen M/P-Quotienten im Clozapinkollektiv (n=66), differenziert nach Geschlecht.

Geschlecht	M/P-Verteilung			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Männlich	8	26	6	40
Weiblich	4	21	1	26
Summe	12	47	7	66

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 24: Verteilung der medianen M/P-Quotienten im Clozapinkollektiv ohne Komedikation (n=17), differenziert nach Geschlecht.

	M/P-Verteilung			
Geschlecht	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	Summe
Männlich	2	6	2	10
Weiblich	0	7	0	7
Summe	2	13	2	17

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 25: Verteilung der medianen M/P-Quotienten im Clozapinkollektiv mit Komedikation (n=49), differenziert nach Geschlecht.

	M/P-Verteilung			
Geschlecht	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	Summe
Männlich	6	20	4	30
Weiblich	4	14	1	19
Summe	10	34	5	49

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

### **3.6 Dosierungen und pharmakokinetische Kenngrößen im Olanzapin-Kollektiv**

#### **3.6.1 Tagesdosen**

Von den 298 verabreichten täglichen Olanzapindosen betrug die niedrigste Dosierung keine Einnahme an diesem Tag und die höchste 40 mg. Der Median lag bei 20 mg. Bezogen auf die Patienten (die Zuordnung erfolgte auf der Grundlage der Mediane der dem jeweiligen Patienten verabreichten Tagesdosen) zeigte sich eine deutliche Häufung einer verabreichten Tagesdosis von 20 mg Olanzapin. Die verabreichten Mengen im Hochdosisbereich > 35 mg spielten keine wesentliche Rolle. Abbildung 23 zeigt die Dosen:

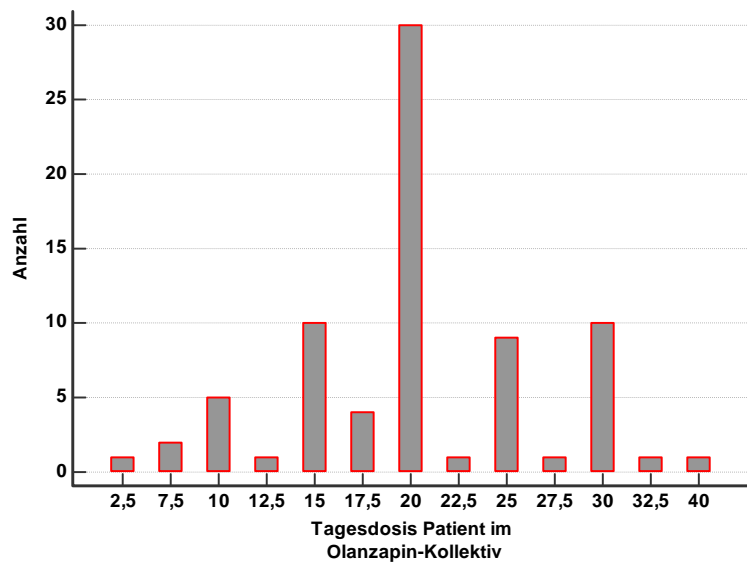


Abbildung 23: Verteilung der Olanzapin-Tagesdosen. Dargestellt sind die Mediane der verabreichten Tagesdosen jedes Patienten (n=76).

### 3.6.2 Olanzapinkonzentrationen

Von den 298 bestimmten Olanzapin-Plasmakonzentrationen betrug der niedrigste gemessene Wert 1 ng/ml und der höchste 231,8 ng/ml. Der Median betrug 29,1 ng/ml (Abbildung 24). Bei Betrachtung der 76 mit Olanzapin behandelten Patienten und Berechnung der Mediane der zu jedem Patienten vorliegenden Plasma-konzentrationen betrug der niedrigste Wert 8,25 ng/ml und der höchste Wert 87,6 ng/ml. Der Median betrug 29,45 ng/ml.



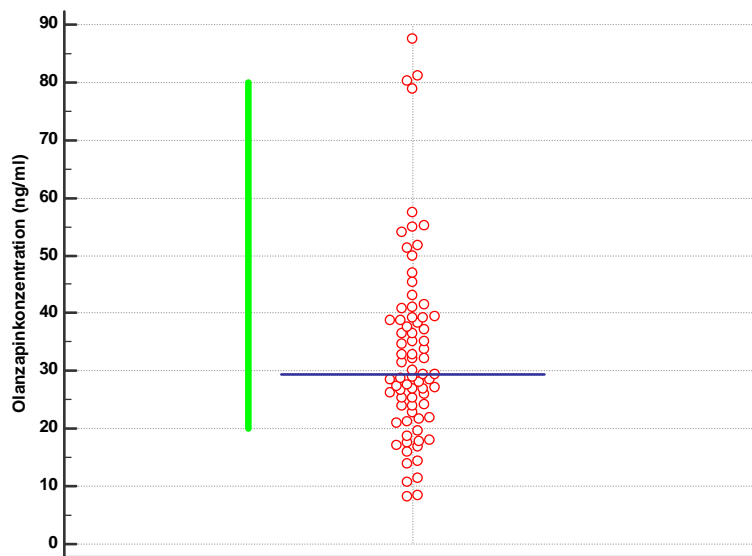


Abbildung 24: Mediane Olanzapin-Plasmakonzentrationen für jeden Patienten (n=76). Die grüne Linie markiert den therapeutischen Referenzbereich von Olanzapin (20–80 ng/ml). Die blaue Linie markiert den Median.

In der hier durchgeführten Untersuchung zeigte sich die Korrelation zwischen täglich verabreichter Olanzapindosis und entsprechender Plasmakonzentration nicht linear, d. h. mit zunehmender Dosierung nahm die Plasmakonzentration in einem Dosisbereich bis zu etwa 17 mg rasch zu, erreichte dann ein Plateau bis zu einer Dosis von etwa 25 mg und nahm im höheren Dosisbereich nur noch langsam zu (Abbildung 25). Es zeigte sich bei einem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten von  $r=0,122$  ein Signifikanzniveau von  $p=0,29$ .

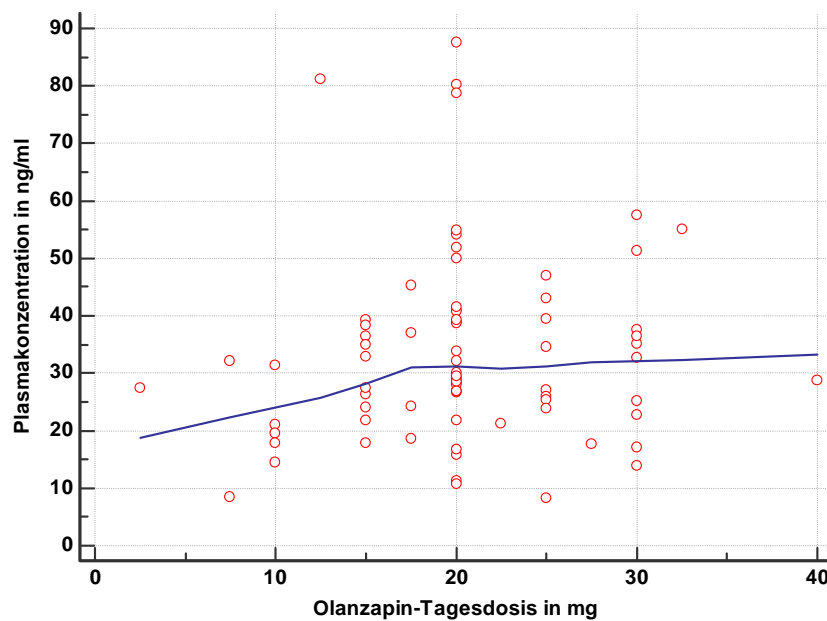


Abbildung 25: Korrelation zwischen Olanzapin-Tagesdosis und Plasmakonzentration im Clozapin-Kollektiv. Dargestellt sind die medianen Tagesdosen jedes Patienten und die entsprechenden Mediane der Plasmakonzentrationen (n=76). Die blaue Linie stellt den Trend dar.

### 3.6.3 DM-Olanzapinkonzentrationen

Für Desmethylolanzapin ist kein Referenzbereich definiert. Die Mitbestimmung ist jedoch zur Berechnung von Metabolit-/Parent-Verhältnissen sinnvoll, um somit Aussagen zum Arzneimittelmetabolismus machen zu können. Von 298 gemessenen DM-Olanzapin Plasmakonzentrationen betrug der niedrigste Wert 0 ng/ml und der höchste 26,9 ng/ml. Bei Betrachtung der 76 mit Olanzapin behandelten Patienten und Berechnung der Mediane der zu jedem Patienten vorliegenden Konzentrationen von DM-Olanzapin betrug der niedrigste Wert 2,2 ng/ml und der höchste Wert 14,5 ng/ml. Der Median betrug 6,6 ng/ml. Die Korrelation von Olanzapin zu DM-Olanzapin war hochsignifikant ( $P < 0,0001$ ) bei einem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten von  $r=0,43$ . Deutlich wird dies in der grafischen Darstellung der Korrelation von Olanzapin zu DM-Olanzapin (Abbildung 26).

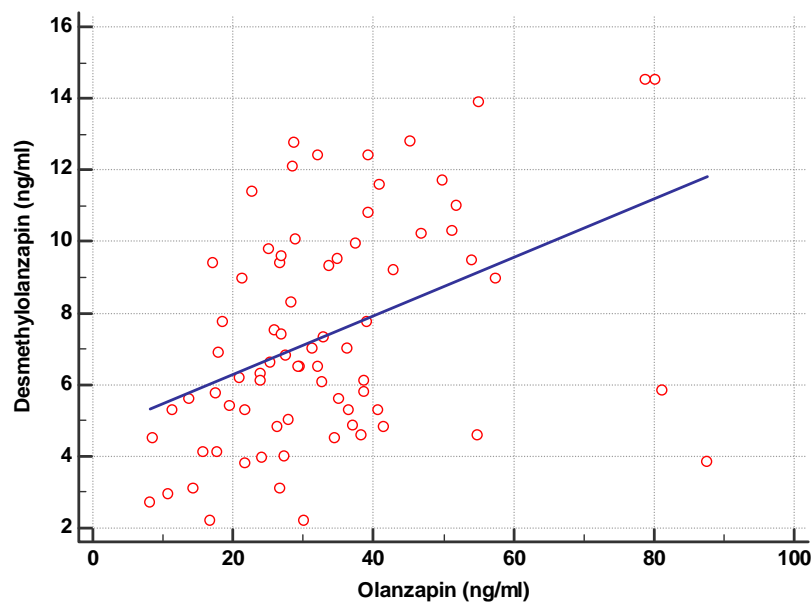


Abbildung 26: Korrelation der medianen Olanzapin- und DM-Olanzapinplasmakonzentrationen im Olanzapinkollektiv (n=76). Die blaue Linie stellt die Regressionslinie dar.

#### 3.6.4 Plasmakonzentrationen und Patienten innerhalb und außerhalb des therapeutischen Referenzbereichs

Im Olanzapinkollektiv befanden sich 212 Plasmakonzentrationen (71,1 %) innerhalb des TR, 75 Konzentrationen (25,2 %) befanden sich unterhalb und 11 (3,7 %) oberhalb. Berechnet man die medianen Plasmakonzentrationen für jeden Patienten, befanden sich 59 (77,6 %) innerhalb, 14 (18,4 %) unterhalb und drei (3,9 %) oberhalb des TR. Von diesen Patienten erhielten 42 eine psychiatrische Komedikation. Innerhalb dieser Gruppe befanden sich 31 (73,8 %) innerhalb, 9 (21,4 %) unterhalb und 2 (4,8 %) Patienten oberhalb des TR. Bei den 34 Patienten ohne Komedikation befanden sich hingegen 28 (82,4 %) innerhalb, 5 (14,7 %) unterhalb und einer (2,9 %) oberhalb des TR. Abbildung 27 zeigt die Plasmakonzentrationen der Patienten mit und ohne Komedikation in Bezug zum TR. Die bei jedem einzelnen Patienten gemessenen Plasmakonzentrationen sind als Box-Plots mit Median und Streuung dargestellt. Der Median wurde zur Kategorisierung herangezogen.

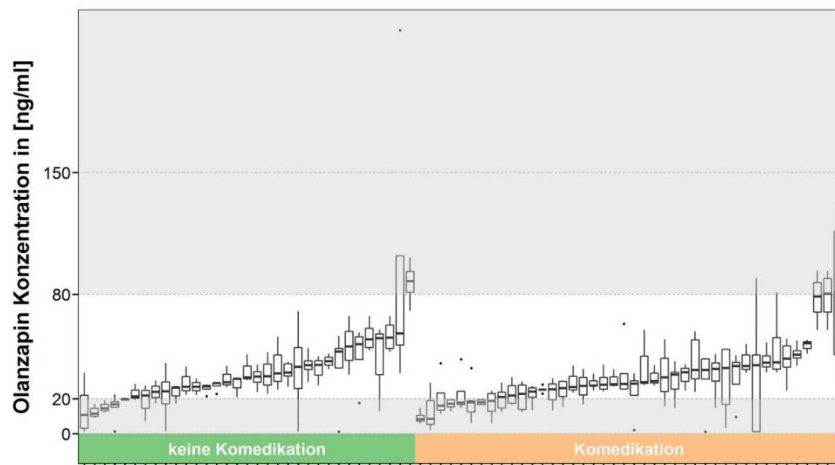


Abbildung 27: Olanzapinkonzentrationen bei Patienten mit und ohne Komedikation. Für jeden Patienten sind die gemessenen Werte als Median, 5, 25, 75, 95 Perzentile mit Ausreißern dargestellt. Der therapeutische Referenzbereich von 20–80 ng/ml ist weiß hervorgehoben.

### 3.6.5 Dosisbezogener Referenzbereich

183 Plasmakonzentrationen (61,40 %) befanden sich innerhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs für Olanzapin, 59 (19,8 %) unterhalb und 56 (18,8 %) oberhalb. Auf der Basis der individuellen medianen Olanzapinkonzentrationen befanden sich 52 (68,4 %) innerhalb, 10 (13,4 %) unterhalb und 14 (18,4 %) Patienten oberhalb des gewünschten dosisbezogenen Bereichs. Von diesen Patienten erhielten 42 eine psychiatrische Komedikation und innerhalb dieser Gruppe befanden sich 27 (64,3 %) innerhalb, 7 (16,7 %) unterhalb und 8 (19,0 %) Patienten oberhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs. Bei den 34 Patienten ohne Komedikation befanden sich hingegen 25 (73,5 %) innerhalb, (8,8 %) unterhalb und 6 (17,6 %) oberhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs. Abbildung 28 zeigt die Patienten unterhalb des TR, die auch unterhalb des dosisbezogenen Referenzbereiches lagen.

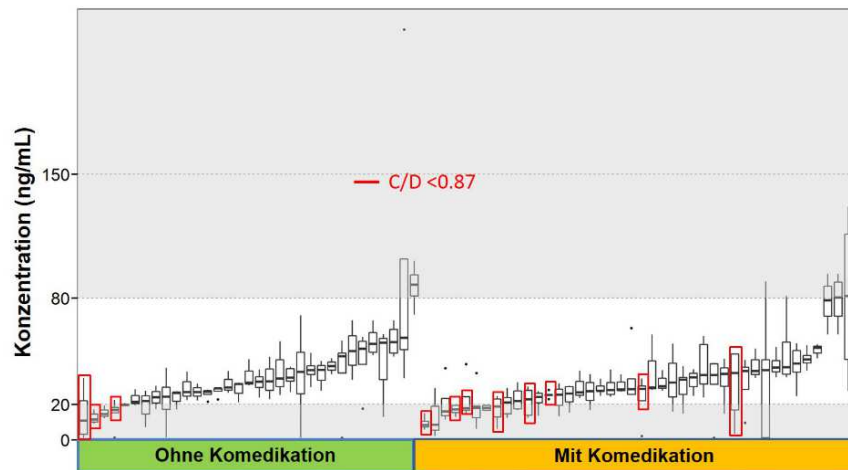


Abbildung 28: Patienten mit einem C/D-Verhältnis  $< 0,87$  in Bezug zum therapeutischen Referenzbereich von Olanzapin (weiß hervorgehoben). Links Patienten ohne, rechts Patienten mit Komedikation. Farblich hervorgehoben wurden Patienten mit einem C/D-Verhältnis von  $< 0,87$ .

Als Ergänzung zu Abbildung 28 ist in Tabelle 26 die Assoziation zwischen TR und dosisbezogenen Referenzbereich für alle Olanzapinpatienten zusammengefasst

Tabelle 26: Assoziation zwischen therapeutischem und dosisbezogenem Referenzbereich im gesamten Olanzapinkollektiv

C/D- Verteilung	Therapeut. Bereich			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	5	5	0	10
Innerhalb	9	43	0	52
Oberhalb	0	11	3	14
Summe	14	59	3	76

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Bei den 42 Patienten im Olanzapin-Kollektiv mit psychiatrischer Komedikation lagen 3 Patienten im unterschrittenen therapeutischen und gleichzeitig niedrigem C/D-Bereich und 2 Patienten im überschrittenen therapeutischen und hohen C/D-Bereich. Tabelle 27 zeigt alle Zusammenhänge.

Tabelle 27: Assoziation zwischen therapeutischem und dosisbezogenem Referenzbereich bei Olanzapinpatienten mit psychiatrischer Komedikation.

<b>C/D- Verteilung</b>	<b>Therapeut. Bereich</b>			<b>Summe</b>
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	3	4	0	7
Innerhalb	6	21	0	27
Oberhalb	0	6	2	8
Summe	9	31	2	42

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

In der Gruppe ohne psychiatrische Komedikation befanden sich insgesamt 25 Patienten im geeigneten C/D-Bereich, davon waren 22 Patienten (88%) auch zugleich innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs. Tabelle 28 zeigt alle Zusammenhänge der Olanzapingruppe ohne psychiatrische Komedikation.

Tabelle 28: Assoziation zwischen therapeutischem und dosisbezogenem Referenzbereich im Olanzapinkollektiv ohne psychiatrische Komedikation.

<b>C/D- Verteilung</b>	<b>Therapeut. Bereich</b>			<b>Summe</b>
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	2	1	0	3
Innerhalb	3	22	0	25
Oberhalb	0	5	1	6
Summe	5	28	1	34

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

#### 3.6.5.1 C/D und Alter

Es konnte keine Korrelation zwischen dem Alter und den dosisabhängigen Referenzintervallen festgestellt werden, weder im Gesamtkollektiv der Olanzapinpatienten, noch nach Aufteilung der Patienten nach Monotherapie oder Komedikation (Abbildung 29a–c).

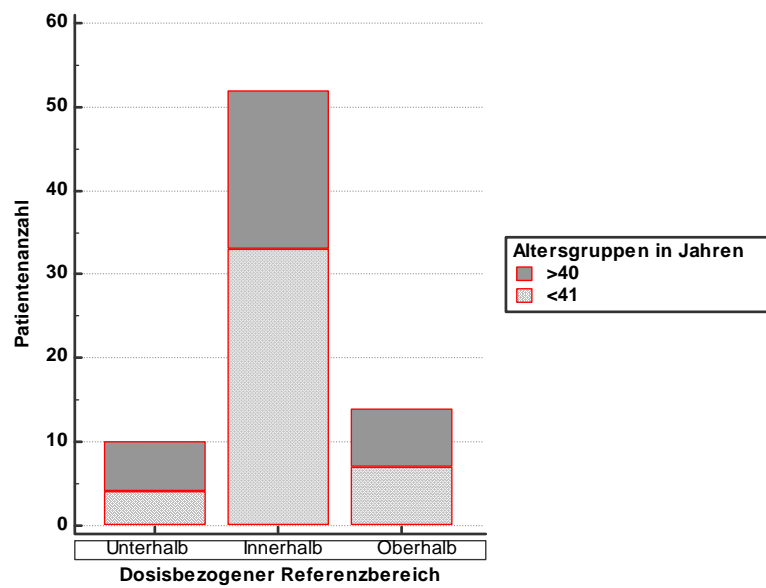


Abbildung 29a: Mediane Verteilung des gesamten Olanzapinkollektivs (n=76) im dosisbezogenen Bereich und innerhalb zwei definierter Altersgruppen in Jahren. Das Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test betrug 0,31.

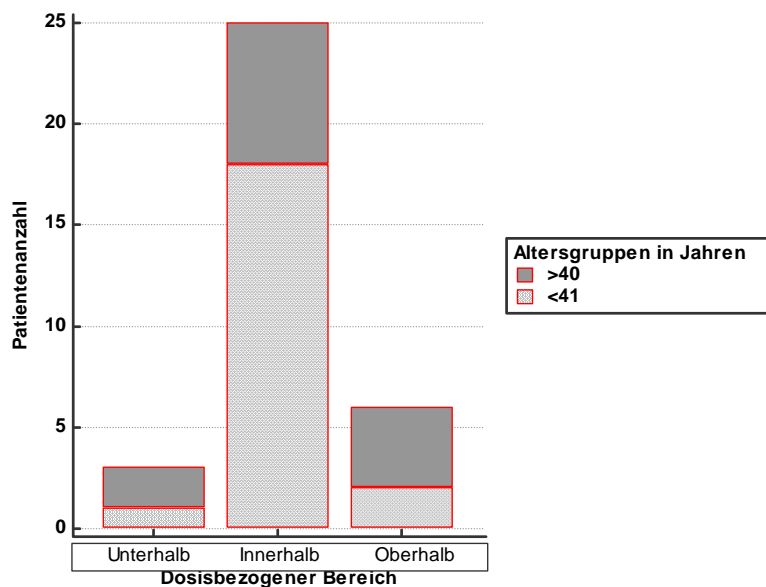


Abbildung 29b: Mediane Verteilung des Olanzapinkollektivs ohne Komedikation (n=34) im dosisbezogenen Bereich und innerhalb zwei definierter Altersgruppen in Jahren. Das Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test betrug 0,12.

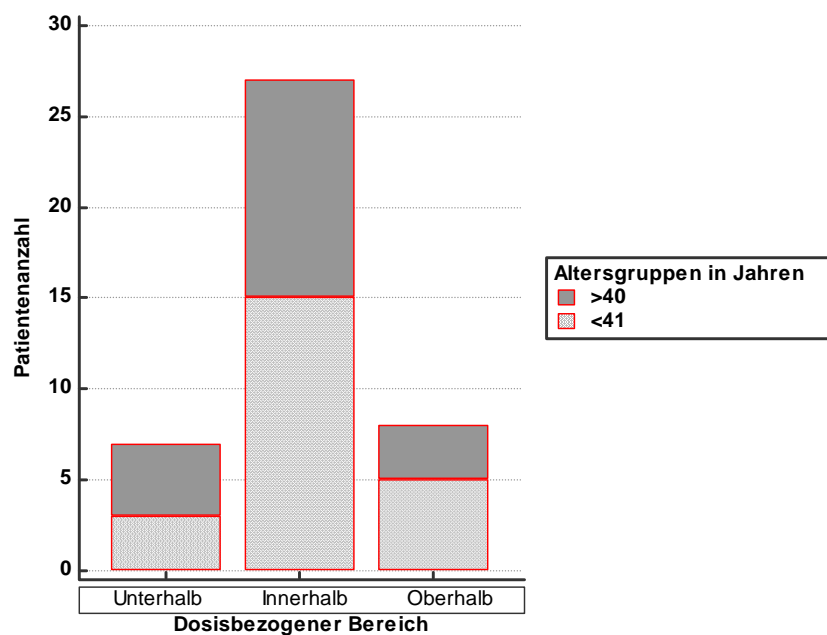


Abbildung 29c: Mediane Verteilung des Olanzapinkollektivs mit Komedikation (n=42) im dosisbezogenen Bereich und innerhalb zweier definierter Altersgruppen in Jahren. Das Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test betrug 0,74.

### 3.6.5.2 C/D und Geschlecht

Bei der Verteilung im dosisbezogenen Bereich war bei fehlender Signifikanz eine tendenzielle Häufung von 31,0 % oberhalb des gewünschten C/D-Bereichs bei den weiblichen Patienten im Vergleich zu 12,0 % bei den männlichen Patienten zu beobachten (Tabelle 29).

Tabelle 29: Verteilung des gesamten Olanzapinkollektivs im dosisbezogenen Referenzbereich, differenziert nach Geschlecht.

Geschlecht	C/D-Verteilung			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Männlich	9	35	6	50
Weiblich	1	17	8	26
Summe	10	52	14	76

Auch in der Gruppe mit Komedikation dominierten die weiblichen Patienten mit 36 % (>C/D) im Vergleich zu den männlichen Patienten mit 11 % (>C/D) Tabelle 30 zeigt die Zusammenhänge.



Tabelle 30: Verteilung des Olanzapinkollektivs mit Komedikation im dosisbezogenen Referenzbereich, differenziert nach Geschlecht.

	C/D-Verteilung			
<b>Geschlecht</b>	<b>Unterhalb</b>	<b>Innerhalb</b>	<b>Oberhalb</b>	<b>Summe</b>
Männlich	7	18	3	28
Weiblich	0	9	5	14
Summe	7	27	8	42

Wohingegen sich das Verhältnis in der Gruppe ohne Komedikation mit 25 % bei den weiblichen Patienten (> C/D) zu 14 % bei den männlichen Patienten (> C/D) etwas annäherte (Tabelle 31).

Tabelle 31: Verteilung des Olanzapinkollektivs ohne Komedikation im dosisbezogenen Referenzbereich, differenziert nach Geschlecht.

	C/D-Verteilung			
<b>Geschlecht</b>	<b>Unterhalb</b>	<b>Innerhalb</b>	<b>Oberhalb</b>	<b>Summe</b>
Männlich	2	17	3	22
Weiblich	1	8	3	12
Summe	3	25	6	34

### 3.6.6 Metabolit-/Parent-Quotienten

Im Olanzapinkollektiv befanden sich 28 Quotienten (9,4 %) unterhalb, 240 Quotienten (80,5 %) innerhalb und 30 Quotienten (10,1%) oberhalb der AGNP-Referenzbereiche. Auf der Basis der medianen DM-Olanzapin/Olanzapin-Quotienten jedes einzelnen Patienten hatten 4 Patienten (5,3 %) einen Quotienten unterhalb, 67 (88,2 %) innerhalb und 5 (6,6 %) oberhalb des M/P-Referenzbereichs. Abbildung 30 zeigt die Verteilung des gesamten Olanzapinkollektivs bezüglich der M/P-Quotienten.

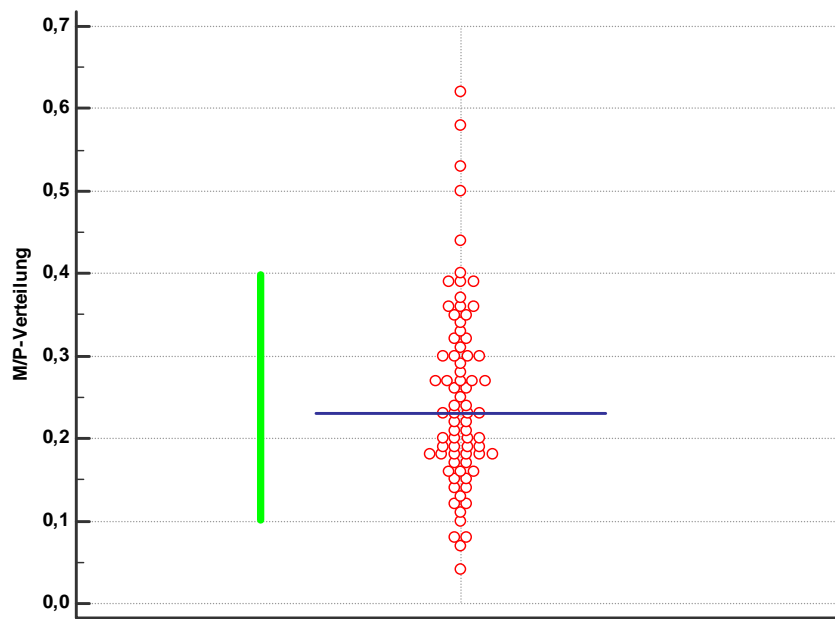


Abbildung 30: Verteilung der M/P-Quotienten im M/P-Gesamtkollektiv, bezogen auf die Mediane der 76 Patienten. Die grüne Linie markiert den M/P-Referenzbereich für Olanzapin. Die blaue Linie markiert den Median.

Von den 42 Patienten mit psychiatrischer Komedikation befanden sich hingegen einer unterhalb, 37 (88,1 %) innerhalb und 4 Patienten (9,5 %) oberhalb des gewünschten M/P-Verhältnisses. Der Median betrug 0,23 (Abbildung 31).



Abbildung 31: Verteilung der M/P-Quotienten im Olanzapinkollektiv, bezogen auf die Mediane der 44 Patienten mit psychiatrischer Komedikation. Die grüne Linie markiert den M/P-Referenzbereich für Olanzapin. Die blaue Linie markiert den Median.

In der mit Olanzapin behandelten Gruppe ohne Komedikation befanden sich von den 34 Patienten 30 (88,2 %) innerhalb, drei (8,8 %) unterhalb und einer oberhalb des passenden M/P-Verhältnisses. Der Median betrug 0,22 (Abbildung 32).

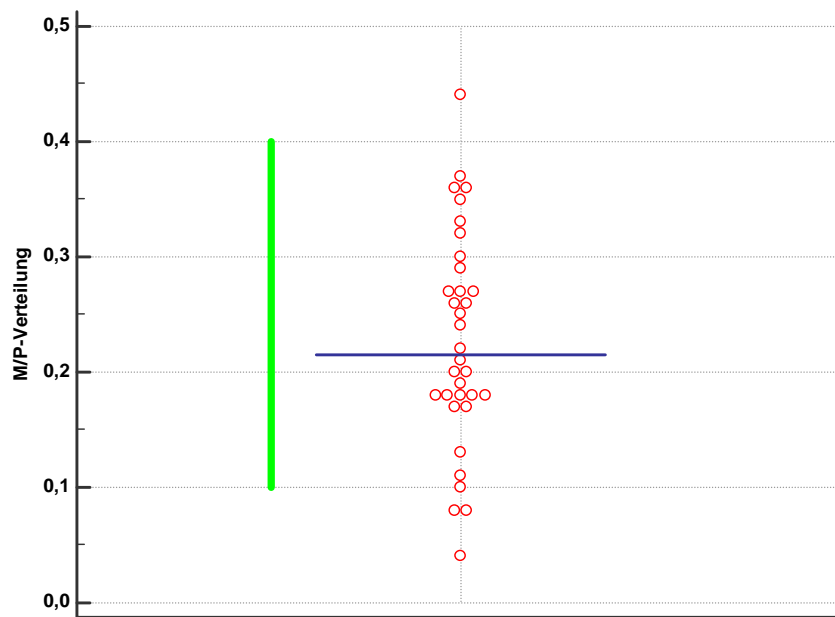


Abbildung 32: Mediane Verteilung der M/P-Quotienten im Olanzapin-Kollektiv ohne psychiatrische Komedikation (n=32). Die grüne Linie markiert den M/P-Referenzbereich für Olanzapin. Die blaue Linie stellt den Median dar.

Die Patienten mit zu hohen oder zu niedrigen M/P-Quotienten sind in Abbildung 33 hervorgehoben, die die Plasmakonzentrationen der Patienten im gesamten Olanzapinkollektiv zeigt.

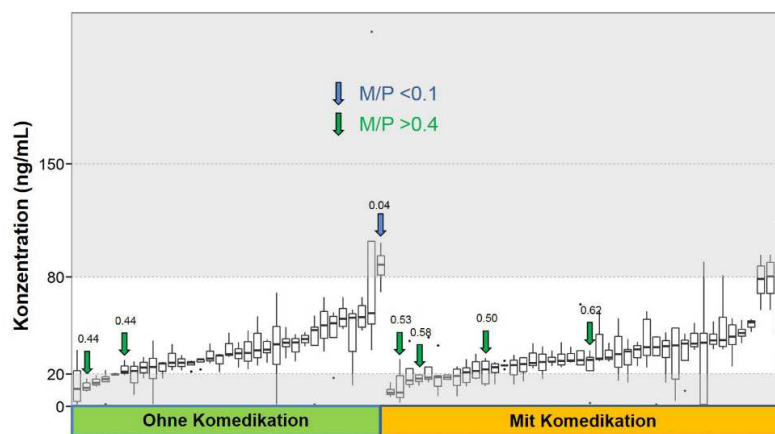


Abbildung 33: Patienten im Olanzapin-Kollektiv mit einem M/P-Verhältnis < 0,1 als Hinweis für einen langsamen Metabolismus und > 0,4 als Hinweis für einen schnellen Metabolismus. Links Patienten ohne Komedikation, rechts Patienten mit Komedikation. Der therapeutische Referenzbereich von 20–80 ng/ml ist weiß hervorgehoben.

Abbildung 34 zeigt kombiniert für die Patienten unterhalb des TR solche an, die zusätzlich entweder das dosisabhängige Referenzintervall nicht erreicht haben oder einen hohen M/P-Quotienten aufweisen.

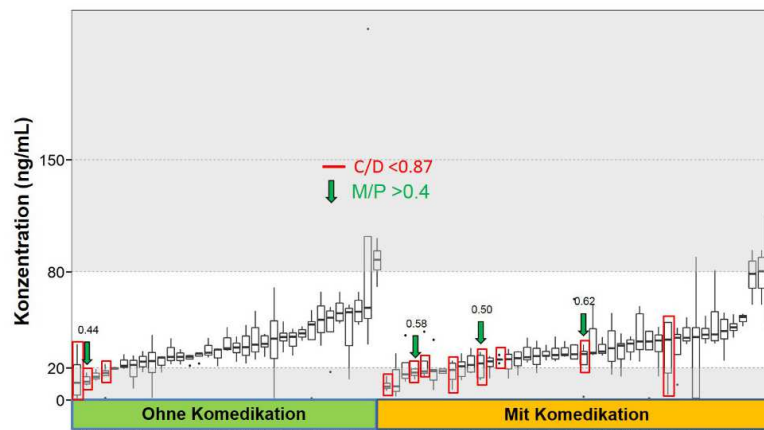


Abbildung 34: Patienten im Olanzapin-Kollektiv mit niedrigem ( $< 0,87$ ) dosisbezogenen Referenzbereich und hohem M/P-Verhältnis ( $> 0,4$ ). Der therapeutische Referenzbereich von 20–80 ng/ml ist weiß hervorgehoben.

#### 3.6.6.1 M/P und Alter

Sowohl im gesamten Olanzapin-Kollektiv als auch in den Gruppen mit und ohne psychiatrische Komedikation befand sich der größte Anteil über alle Altersgruppen ( $> 88\%$ ) innerhalb des gewünschten M/P-Verhältnisses. Durch eine Abhängigkeitsanalyse wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Alter und dem M/P-Quotienten vorlag. Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen (bis einschließlich 40 Jahre und ab 41 Jahren) und M/P-Quotienten  $< 0,25$  und  $> 0,25$  unterteilt. Eine Korrelation zwischen M/P-Quotient und Alter war im Olanzapin-Kollektiv nicht festzustellen (Abbildungen 35a–c).

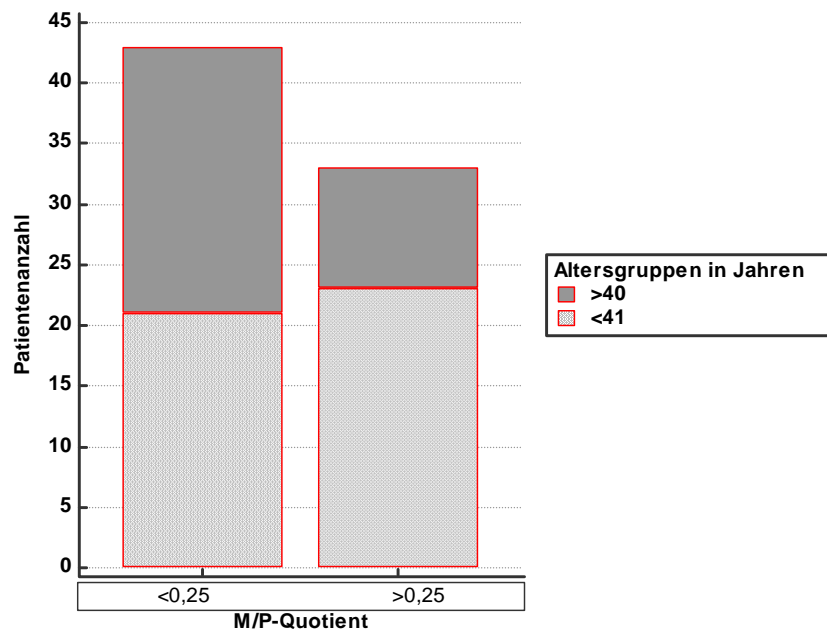


Abbildung 35a: Zusammenhang der M/P-Quotienten mit dem Alter der Patienten im gesamten Olanzapinkollektiv (n=76). Das Signifikanzniveau im exakten Fisher-Test Test betrug 0,10. Es erfolgte eine Aufteilung in zwei Altersgruppen.

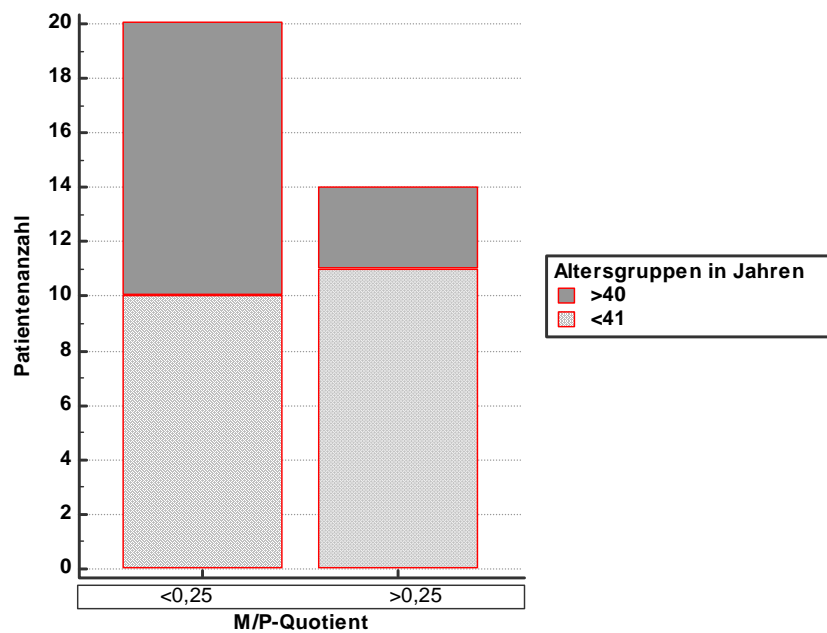


Abbildung 35b: Zusammenhang der M/P-Quotienten mit dem Alter der Patienten im Olanzapinkollektiv ohne Komedikation (n=34). Das Signifikanzniveau im exakten Fisher-Test betrug 0,15. Es erfolgte eine Aufteilung in zwei Altersgruppen.

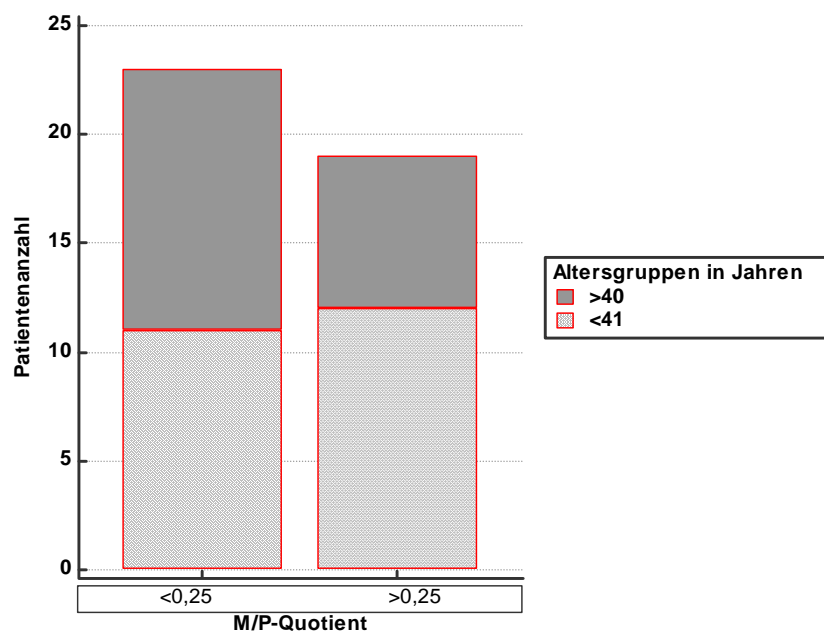


Abbildung 35c: Zusammenhang der M/P-Quotienten mit dem Alter der Patienten im Olanzapinkollektiv mit Komedikation (n=42). Das Signifikanzniveau im exakten Fisher-Test betrug 0,37. Es erfolgte eine Aufteilung in zwei Altersgruppen.

### 3.6.6.2 M/P und Geschlecht

Im gesamten Olanzapinkollektiv als auch in den Gruppen mit und ohne psychiatrische Komedikation befand sich der deutlich größte Anteil (> 88 %) bei den weiblichen und männlichen Patienten innerhalb des passenden M/P-Verhältnisses.

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung von Männern und Frauen gab es nicht (Tabelle 31). Die trifft auch zu, wenn man die Kollektive ohne (Tabelle 32) und mit Komedikation (Tabelle 33) analysiert.

Tabelle 31: Verteilung der M/P-Bereiche im Olanzapinkollektiv, differenziert nach Geschlecht.

Geschlecht	M/P-Verteilung			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Männlich	2	43	5	50
Weiblich	2	24	0	26
Summe	4	67	5	76

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 32: Verteilung der M/P-Bereiche im Olanzapinkollektiv ohne Komedikation differenziert nach Geschlecht.

	M/P-Verteilung			
Geschlecht	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	Summe
Männlich	2	19	1	22
Weiblich	1	11	0	12
Summe	3	30	1	34

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 33: Verteilung der M/P-Bereiche im Olanzapinkollektiv mit Komedikation differenziert nach Geschlecht.

	M/P-Verteilung			
Geschlecht	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	Summe
Männlich	0	24	4	28
Weiblich	1	13	0	14
Summe	1	37	4	42

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

### **3.7 Dosierungen und pharmakokinetische Kenngrößen im Risperidon-Kollektiv**

#### **3.7.1 Tagesdosen**

Bei 62 Patienten im Risperidon-Kollektiv wurden 242 tägliche Dosen Risperidon verabreicht. Die niedrigste verabreichte Dosierung betrug 0 mg (an diesem Tag erfolgte keine Einnahme), die höchste 10,0 mg. Der Median betrug 5,0 mg. Bezogen auf die Patienten (die Zuordnung erfolgte über die Mediane der jedem Patienten verabreichten Tagesdosen) war die am häufigsten verabreichte tägliche Dosis 6,0 mg. Diese Dosierung erhielten 20 Patienten (entsprechend 32,2 %), gefolgt von 4,0 mg, welche 15 Patienten (entsprechend 24,2 %) der Patienten verabreicht wurde. Wie in der folgenden Grafik ersichtlich, wurden die übrigen Dosierungen in deutlich geringerer Häufigkeit verabreicht. Abbildung 36 zeigt die Dosen.



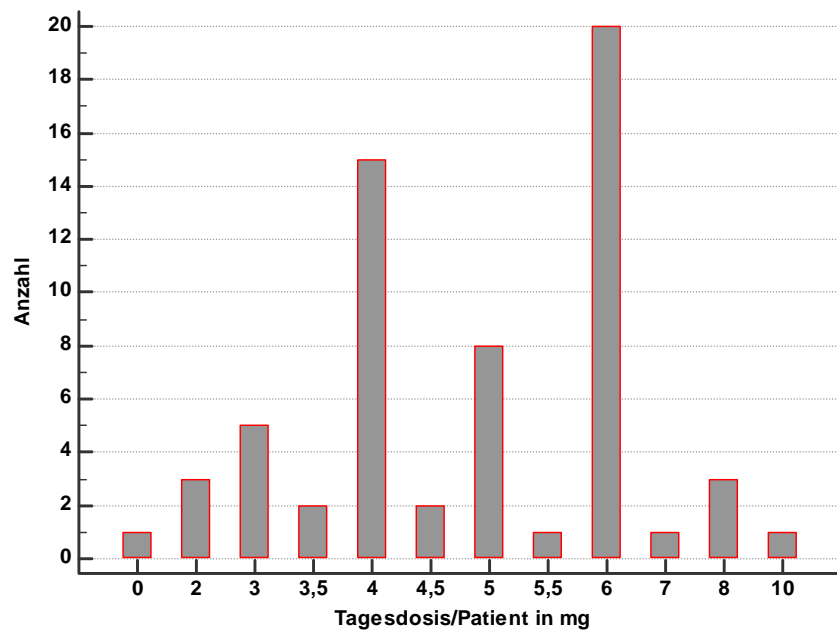


Abbildung 36: Verteilung der Risperidon-Tagesdosen. Dargestellt sind die Mediane der verabreichten Medikamentendosen der Patienten (n=62).

### 3.7.2 Konzentrationen von Risperidon (+9-OH-Risperidon)

Von den 242 bestimmten Risperidon (+9-OH-Risperidon)-Plasmakonzentrationen betrug der niedrigste gemessene Wert 1 ng/ml und der höchste 329,3 ng/ml. Der Median betrug 26,35 ng/ml. Bei Betrachtung der 62 mit Risperidon behandelten Patienten und Berechnung der Mediane der zu jedem Patienten vorliegenden Plasmakonzentrationen betrug der niedrigste Wert 1,0 ng/ml und der höchste Wert 167,4 ng/ml. Der Median betrug 27,2 ng/ml (Abbildung 37).

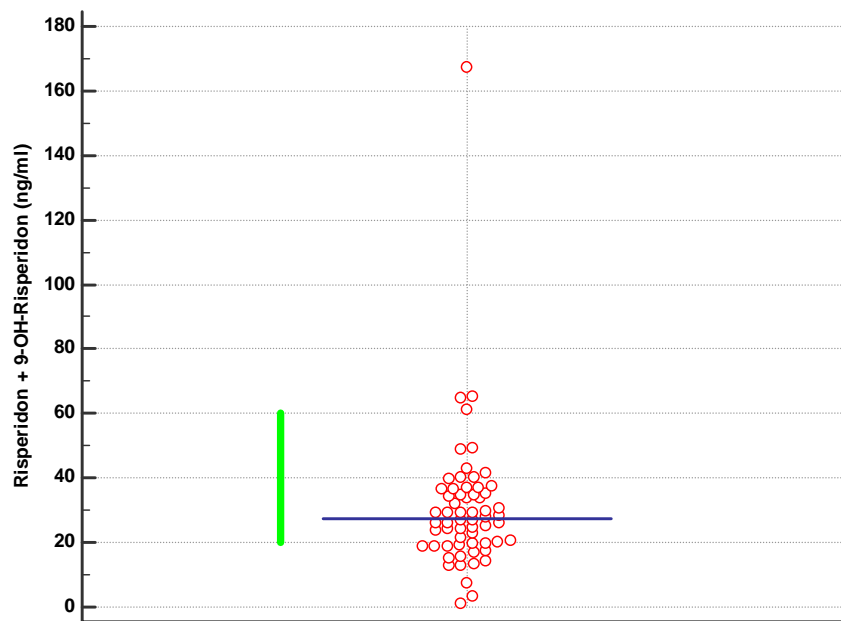


Abbildung 37: Risperidon-Plasmakonzentrationen (n=62). Dargestellt sind die Mediane der Plasmakonzentrationen für jeden Patienten. Die grüne Linie markiert den therapeutischen Referenzbereich von Risperidon (+9-OH-Risperidon, 20-60 ng/ml). Die blaue Linie markiert den Median.

### 3.7.3 9-OH-Risperidon-Konzentrationen

Für 9-OH-Risperidon ist kein eigener Referenzbereich definiert, man summiert Risperidon und 9-OH-Risperidon als zugleich wirksam. Die Mitbestimmung ist neben der Eigenschaft als pharmakologisch wirksamer Metabolit jedoch zusätzlich zur Berechnung von Metabolit-/Parent-Verhältnissen sinnvoll, um somit Aussagen zum Arzneimittelmetabolismus machen zu können. Von 242 gemessenen 9-OH-Risperidon-Plasmakonzentrationen betrug der niedrigste Wert 1,0 ng/ml und der höchste 148,9 ng/ml. Bei Betrachtung der 62 mit Risperidon behandelten Patienten betrug der niedrigste Wert 1,0 ng/ml und der höchste Wert 84,3 ng/ml. Der Median betrug 3,2 ng/ml. Das Verhältnis von Risperidon zu 9-OH-Risperidon zeigte sich linear. Die Rangkorrelation (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient  $r = 0,53$ ) ergab ein Signifikanzniveau von 0,0001 (Abbildung 38).

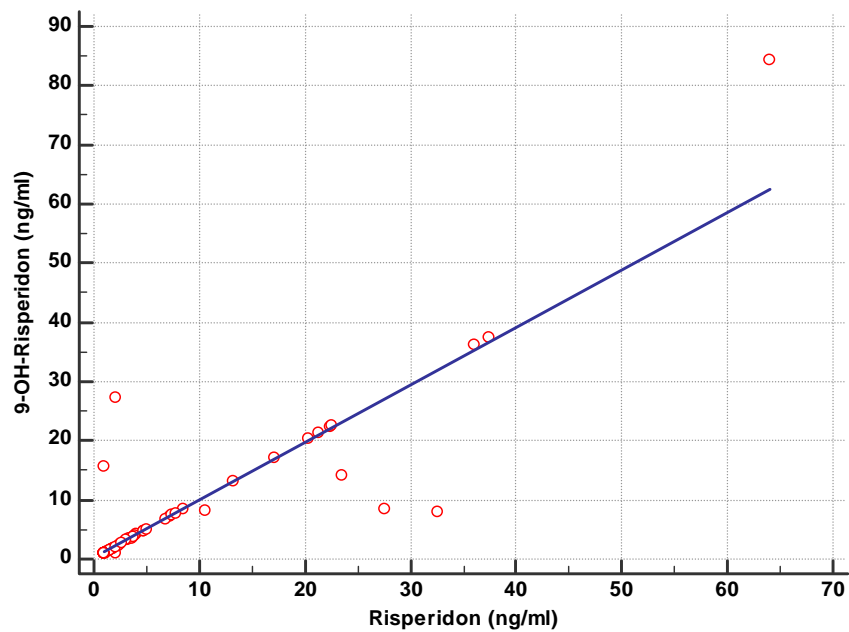


Abbildung 38: Korrelation der medianen Risperidon- und 9-OH-Risperidonplasmakonzentration im gesamten Patientenkollektiv (n=62). Die blaue Linie stellt die Regressionslinie dar.

Die Auswertung der Korrelation zwischen verabreichten Tagesdosen und korrespondierenden Plasmakonzentrationen zeigte ein Signifikanzniveau von  $p=0,0008$  und einen Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten von  $r=0,215$ .

Abbildung 39 verdeutlicht die Zusammenhänge.

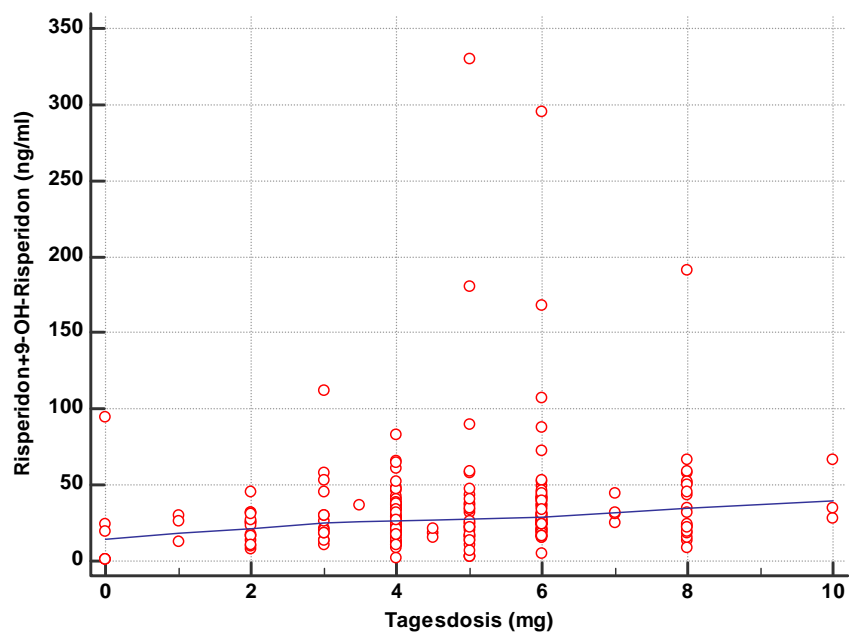


Abbildung 39: Korrelation zwischen Risperidon-Tagesdosis und Plasmakonzentration im Risperidonkollektiv. Dargestellt sind die Tagesdosen jedes Patienten und die entsprechenden Plasmakonzentrationen (n=242). Die blaue Markierung stellt den Trend dar.

#### 3.7.4 Plasmakonzentrationen und Patienten innerhalb und außerhalb des therapeutischen Referenzbereichs

Im Risperidon-Kollektiv befanden sich 161 Plasmakonzentrationen (66,5 %) innerhalb des TR, 70 Konzentrationen (28,9 %) befanden sich unterhalb und 11 (4,5 %) oberhalb. Berechnet man die medianen Plasmakonzentrationen für jeden Patienten, befanden sich 41 Patienten (66,1 %) innerhalb, 17 Patienten (27,4 %) unterhalb und 4 Patienten (6,5 %) oberhalb des TR. Bei den Patienten ohne psychiatrische Komedikation befanden sich 17 Patienten (65,4 %) innerhalb, 8 Patienten (30,8 %) unterhalb und ein Patient oberhalb des TR. Von den Patienten mit psychiatrischer Komedikation befanden sich 24 Patienten (64,9 %) innerhalb, 9 Patienten (25,0 %) unterhalb und 3 Patienten (8,3 %) oberhalb des TR.

#### 3.7.5 Dosisbezogener Referenzbereich

172 Plasmakonzentrationen (71,1 %) befanden sich innerhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs für Risperidon, 4 (19,4 %) unterhalb und 23 (9,5 %) oberhalb.

Auf der Basis der individuellen medianen Risperidonkonzentrationen befanden sich 47 (75,8 %) der Patienten innerhalb des gewünschten dosisbezogenen Bereichs, 11 (17,7 %) befanden sich unterhalb, 4 (6,5 %) oberhalb. In der Risperidon-Gruppe mit Komedikation befanden sich 28 (77,8 %) Patienten innerhalb, 6 (16,7 %) unterhalb und 2 Patienten (5,6 %) oberhalb des gewünschten Bereichs. In der Patientengruppe ohne Komedikation befanden sich 19 Patienten (73,1 %) innerhalb des gewünschten C/D-Bereichs, 5 (19,2 %) befanden sich unterhalb und 2 (7,7 %) oberhalb. Abbildung 40 zeigt die Patienten unterhalb des TR, die auch unterhalb des dosisbezogenen Referenzbereiches lagen.

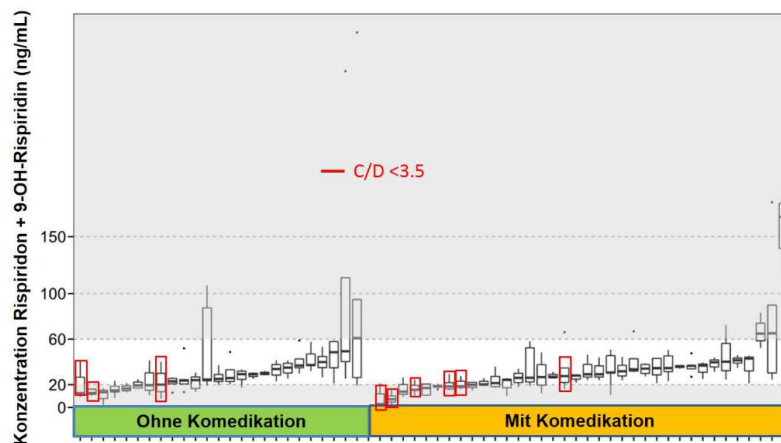


Abbildung 40: Patienten mit einem C/D-Verhältnis < 3,5 in Bezug zum therapeutischen Referenzbereich von Risperidon (weiß hervorgehoben). Links Patienten ohne, rechts Patienten mit Komedikation.

Als Ergänzung zu Abbildung 40 ist in Tabelle 34 die Assoziation zwischen TR und dosisbezogenen Referenzbereich für alle Clozapinpatienten zusammengefasst.

Tabelle 34: Assoziation zwischen therapeutischem und dosisbezogenem Referenzbereich im gesamten Risperidonkollektiv

C/D	Therapeut. Bereich			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	10	1	0	11
Innerhalb	7	39	1	47
Oberhalb	0	1	3	4
Summe	17	41	4	62

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Die Gruppe innerhalb des Risperidonkollektivs mit psychiatrischer Komedikation zeichnete sich durch einen relativ großen Anteil von 5 Patienten mit niedrigem therapeutischem und niedrigem dosisbezogenem Referenzbereich aus. Den größten Anteil bildet die Gruppe innerhalb des therapeutischen und gleichzeitig innerhalb des dosisbezogenen Bereichs mit 23 Patienten (Tabelle 35).

Tabelle 35: Assoziation zwischen therapeutischem und dosisbezogenem Referenzbereich bei Risperidonpatienten mit psychiatrischer Komedikation.

C/D	Therapeut. Bereich			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	5	1	0	6
Innerhalb	4	23	1	28
Oberhalb	0	0	2	2
Summe	9	24	3	36

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

In der Gruppe ohne Komedikation innerhalb des Risperidonkollektivs zeigte die Fraktion mit passendem therapeutischen und passendem dosisbezogenen Referenzbereich mit 16 Patienten (61,5 %) verhältnismäßig den größten Anteil (Tabelle 36).

Tabelle 36: Assoziation zwischen therapeutischem und dosisbezogenem Referenzbereich im Risperidonkollektiv ohne psychiatrische Komedikation.

C/D	Therapeut. Bereich			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	5	0	0	5
Innerhalb	3	16	0	19
Oberhalb	0	1	1	2
Summe	8	17	1	26

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

### 3.7.5.1 C/D und Alter

Ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Erreichen des dosisabhängigen Referenzintervalls bestand, wurde im Folgenden untersucht. Es konnte keine Korrelation zwischen dem Alter und den dosisabhängigen Referenzintervallen festgestellt werden, weder im Gesamtkollektiv der Risperidonpatienten, noch wenn die Patienten nach Monotherapie oder Komedikation aufgeteilt wurden (Abbildungen 41a–c).

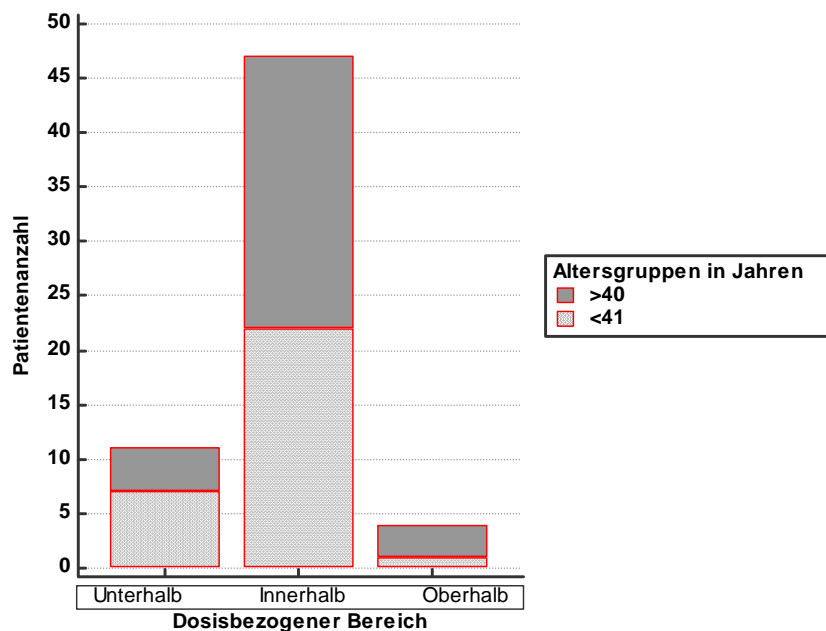


Abbildung 41a: Verhältnis zwischen Altersgruppen und Medianen der dosisabhängigen Bereiche im gesamten Risperidonkollektiv. Das Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test betrug 0,38.

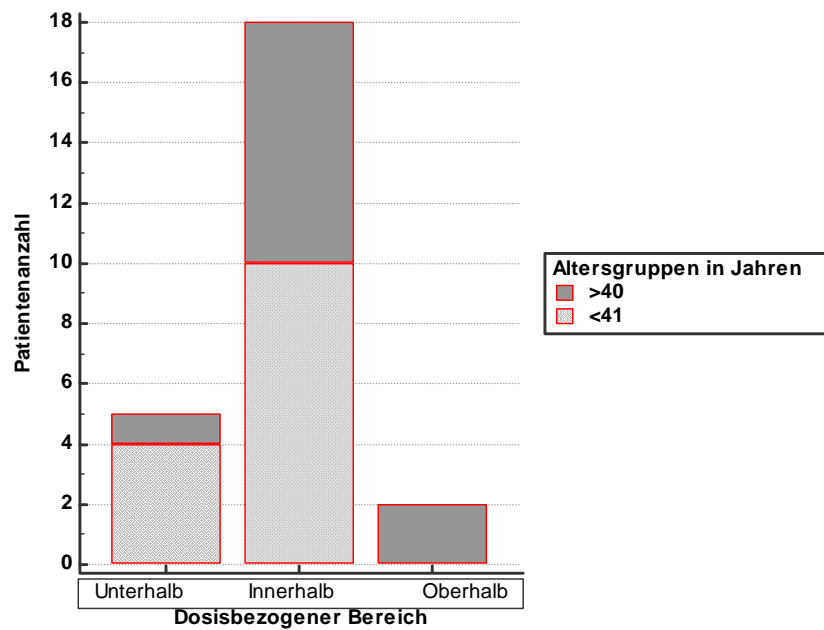


Abbildung 41b: Verhältnis zwischen Altersgruppen und Medianen der dosisabhängigen Bereiche im Risperidonkollektiv ohne Komedikation. Das Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test betrug 0,16.

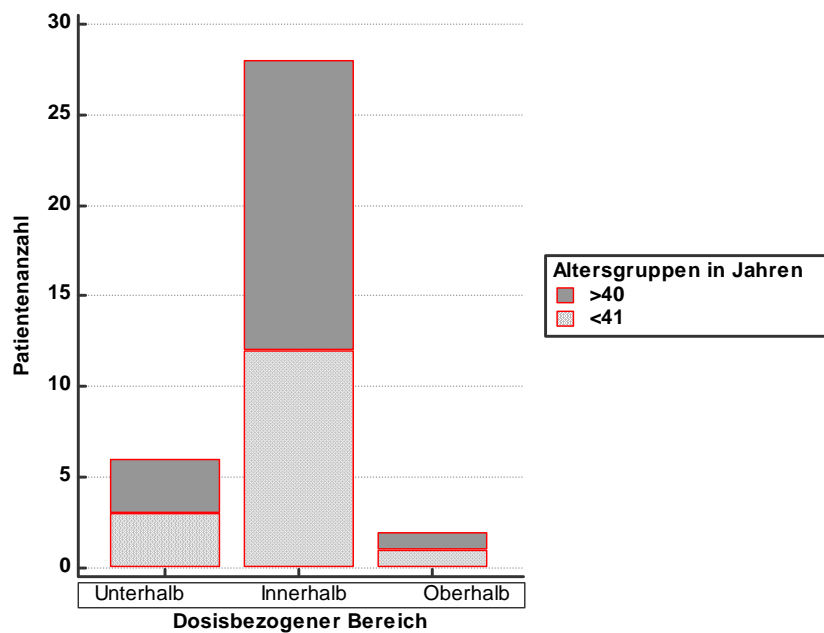


Abbildung 41c: Verhältnis zwischen Altersgruppen und Medianen der dosisabhängigen Bereiche im Risperidonkollektiv mit Komedikation. Das Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test betrug 0,94.



### 3.7.5.2 C/D und Geschlecht

In der Gruppe der männlichen Patienten zeigte sich im Gesamtkollektiv eine tendenzielle Häufung von Patienten mit niedrigem C/D (Tabelle 37).

Tabelle 37: Verteilung des gesamten Risperidonkollektivs im dosisbezogenen Referenzbereich, differenziert nach Geschlecht.

<b>Geschlecht</b>	<b>Unterhalb</b>	<b>Innerhalb</b>	<b>Oberhalb</b>	<b>Summe</b>
Männlich	9	21	2	32
Weiblich	2	26	2	30
Summe	11	47	4	62

Auch in der Gruppe mit psychiatrischer Komedikation findet sich die Häufung der männlichen Patienten mit niedrigem C/D (Tabelle 38).

Tabelle 38: Verteilung des Risperidonkollektivs mit psychiatrischer Komedikation im dosisbezogenen Referenzbereich, differenziert nach Geschlecht.

<b>Geschlecht</b>	<b>Unterhalb</b>	<b>Innerhalb</b>	<b>Oberhalb</b>	<b>Summe</b>
Männlich	6	15	0	21
Weiblich	0	13	2	15
Summe	6	28	2	36

Wie auch in der Gruppe der Risperidon-Patienten ohne zusätzliche psychiatrische Komedikation (Tabelle 39).

Tabelle 39: Verteilung des Risperidonkollektivs ohne psychiatrische Komedikation im dosisbezogenen Referenzbereich, differenziert nach Geschlecht.

<b>Geschlecht</b>	<b>Unterhalb</b>	<b>Innerhalb</b>	<b>Oberhalb</b>	<b>Summe</b>
Männlich	3	6	2	11
Weiblich	2	13	0	15
Summe	5	19	2	26

### 3.7.6 Metabolit-/Parent-Quotienten

Im Risperidonkollektiv befanden sich 44 Quotienten (18,2 %) unterhalb, 100 Quotienten (41,3 %) innerhalb und 98 Quotienten (40,5 %) oberhalb der AGNP Referenzbereiche. Auf der Basis der medianen 9-OH-Risperidon-/Risperidon-Quotienten jedes einzelnen Patienten hatten 10 Patienten (16,1 %) einen Quotienten unterhalb des M/P-Referenzbereichs, 25 (40,3 %) passende und 27 (43,5 %) Quotienten oberhalb des Referenzbereichs. Der mediane M/P-Quotient betrug 8,1. Abbildung 42 zeigt die M/P-Quotienten im gesamten Risperidonkollektiv.

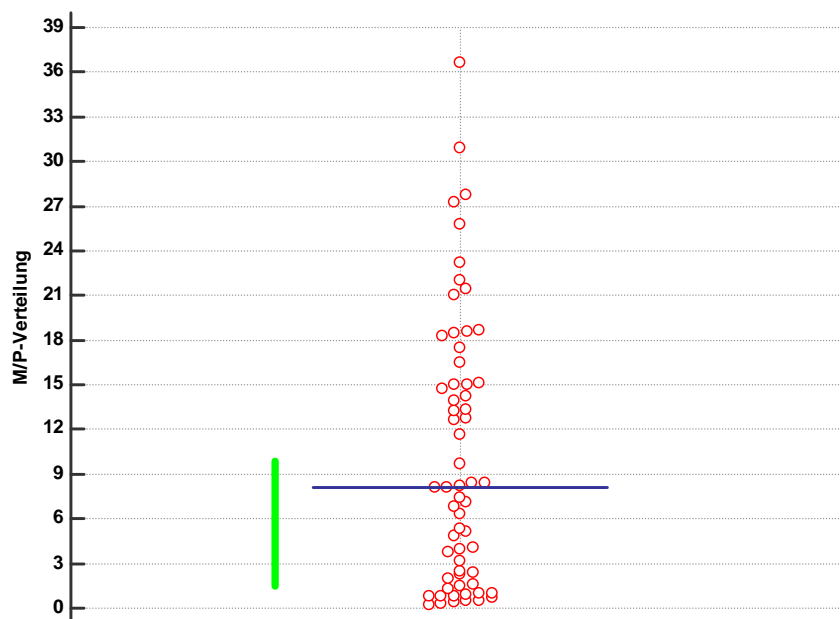


Abbildung 42: Verteilung der medianen M/P-Verhältnisse im Risperidon-Gesamtkollektiv, bezogen auf die 62 Patienten. Die grüne Linie markiert den M/P-Referenzbereich für Risperidon. Die blaue Linie markiert den medianen M/P-Quotienten.

Von den 36 Patienten mit psychiatrischer Komedikation befanden sich 6 (16,7 %) unterhalb, 17 (47,2 %) innerhalb und 13 Patienten (36,1 %) oberhalb des gewünschten M/P-Verhältnisses. Der mediane M/P-Quotient betrug 12,6 (Abbildung 43).

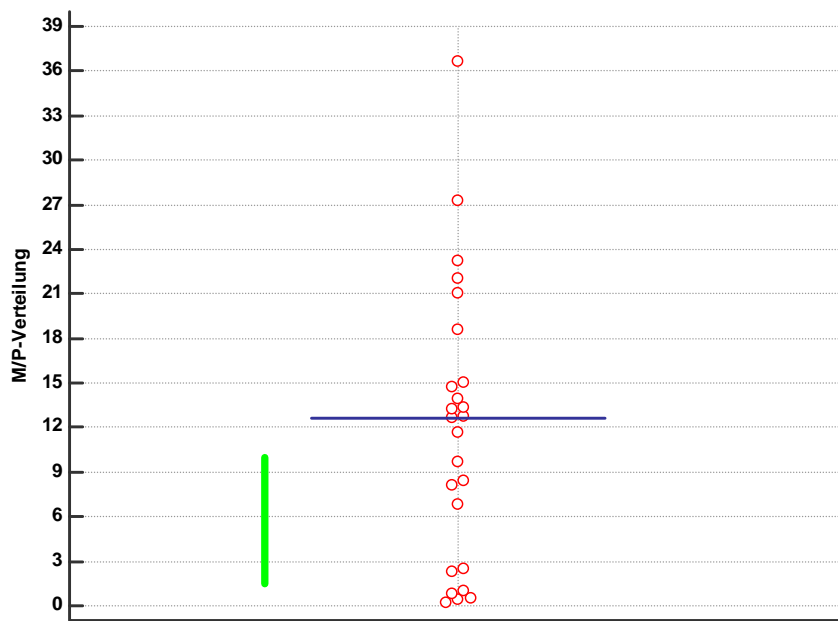


Abbildung 43: Verteilung der medianen M/P-Quotienten der Risperidon-Gruppe mit Komedikation (n=36). Die grüne Linie markiert den M/P-Referenzbereich für Risperidon. Die blaue Linie stellt den medianen M/P-Quotienten dar.

In der mit Risperidon behandelten Gruppe ohne Komedikation befanden sich von den 26 Patienten 8 (30,8 %) innerhalb, 4 (15,4 %) unterhalb und 14 Patienten (53,8 %) oberhalb des passenden M/P-Verhältnisses. Der mediane M/P-Quotient betrug 10,7 (Abbildung 44).

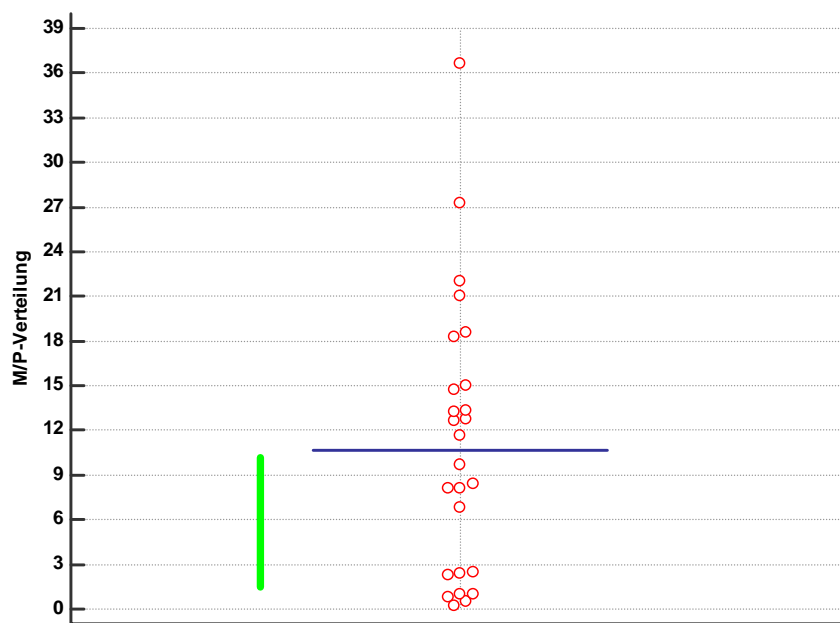


Abbildung 44: Verteilung der medianen M/P-Quotienten in der Risperidon-Gruppe ohne Komedikation (n=26). Die grüne Linie markiert den M/P-Referenzbereich für Risperidon. Die blaue Linie markiert den medianen M/P-Quotienten.

Im Folgenden sind die Patienten des Risperidonkollektivs hinsichtlich ihrer M/P-Verhältnisse zusammenfassend dargestellt, welche sich außerhalb des TR und zugleich außerhalb des gewünschten dosisbezogenen Bereichs befanden (Tabelle 40).

Tabelle 40: Verteilung der 13 Patienten des Risperidonkollektivs, welche sich außerhalb des therapeutischen und des dosisbezogenen Bereichs befanden, hinsichtlich der M/P-Verhältnisse. Die Zuordnung zu den Patienten erfolgte über die Mediane der gemessenen und errechneten Einzelwerte.

M/P- Verteilung	C/D		Summe
	Unterhalb	Oberhalb	
Unterhalb	1	2	3
Innerhalb	3	1	4
Oberhalb	6	0	6
Summe	10	3	13

Somit befanden sich 9 Patienten mit aberrantem therapeutischem und dosisbezogenem Bereich zugleich außerhalb des gewünschten M/P-Verhältnisses. Von diesen 9 Patienten erhielten 5 eine psychiatrische Komedikation.

### 3.7.6.1 M/P und Alter

Durch eine Abhängigkeitsanalyse wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Alter und dem M/P-Quotienten vorlag. In den Abbildungen 45a–c wurde die Verteilung von Patienten jüngeren Alters (bis 40 Jahre) und denen mit vergleichsweise höherem Lebensalter (> 41 Jahre) in Abhängigkeit vom M/P-Quotienten (< bzw. > 5,75) dargestellt. Ein Zusammenhang war im Risperidonkollektiv nicht festzustellen.

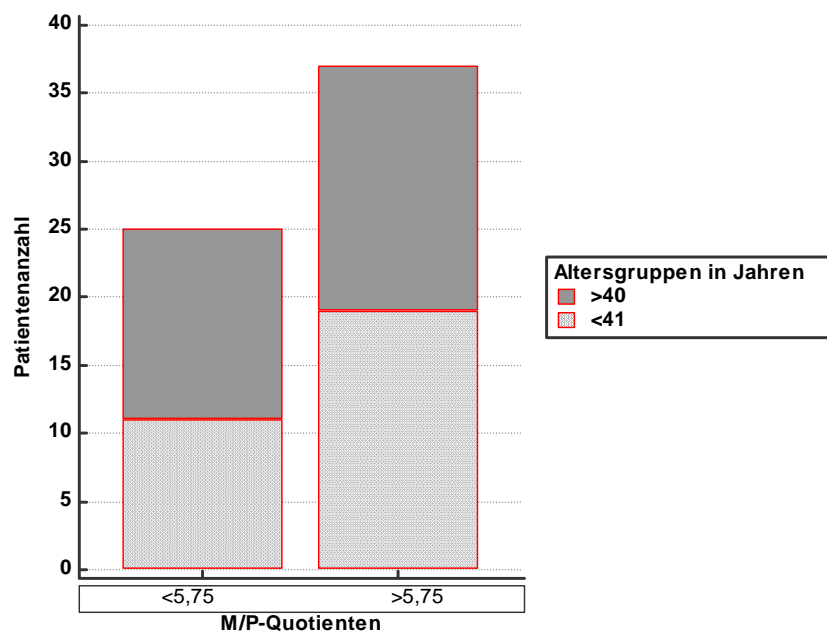


Abbildung 45a: Beziehung der medianen M/P-Quotienten zu Altersgruppen in Jahren im gesamten Risperidonkollektiv. Das Signifikanzniveau im exakten Fisher-Test betrug  $p=0,61$ .

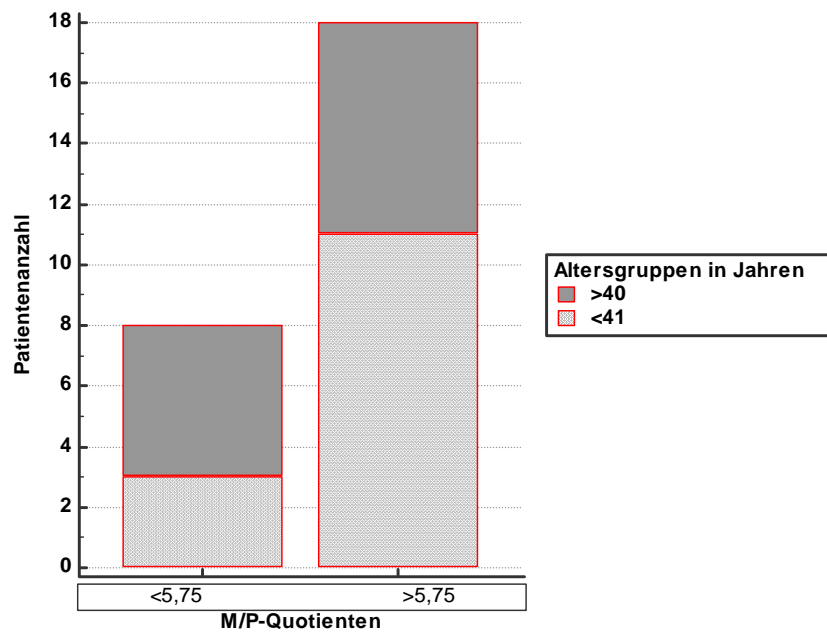


Abbildung 45b: Beziehung der medianen M/P-Quotienten zu Altersgruppen in Jahren im Risperidonkollektiv ohne Komedikation (n=26). Im exakten Fisher-Test betrug das Signifikanzniveau 0,40.

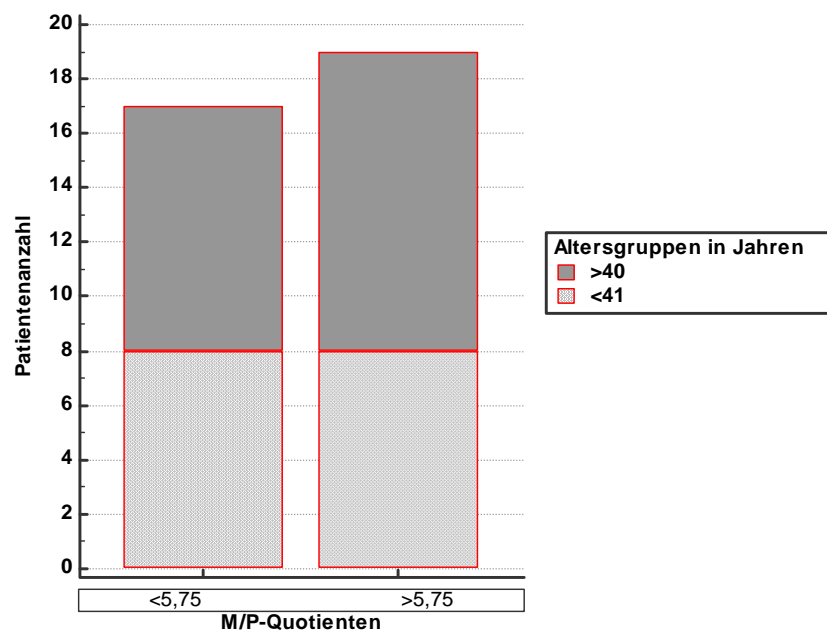


Abbildung 45c: Beziehung der medianen M/P-Quotienten zu Altersgruppen in Jahren im Risperidonkollektiv ohne Komedikation (n=36). Im exakten Fisher-Test betrug das Signifikanzniveau 1,0.

### 3.7.6.2 M/P und Geschlecht

Im gesamten Risperidon-Kollektiv befanden sich weibliche und männliche Patienten zu jeweils 16 % unterhalb, 40 % innerhalb und 44 % oberhalb der passenden M/P-Verhältnisse. In der Gruppe mit psychiatrischer Komedikation zeigten sich keine auffälligen, geschlechterspezifischen Unterschiede bezüglich der Verteilung der M/P-Verhältnisse. In der Gruppe ohne psychiatrische Komedikation zeigte sich eine tendenzielle Häufung von 54 % oberhalb des gewünschten M/P-Verhältnisses bei weiblichen und männlichen Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung von Männern und Frauen ergab sich nicht (Tabelle 41). Dies gilt auch, wenn man die Kollektive mit (Tabelle 42) und ohne Komedikation (Tabelle 43) analysiert.

Tabelle 41: Verteilung der M/P-Bereiche im gesamten Risperidonkollektiv, differenziert nach Geschlecht

	M/P-Verteilung			
Geschlecht	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	Summe
Männlich	5	13	14	32
Weiblich	5	12	13	30
Summe	10	25	27	62

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 42: Verteilung der M/P-Bereiche im Risperidonkollektiv mit Komedikation differenziert nach Geschlecht.

	M/P-Verteilung			
Geschlecht	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	Summe
Männlich	2	11	8	21
Weiblich	4	6	5	15
Summe	6	17	13	36

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 43: Verteilung der M/P-Bereiche im Risperidonkollektiv ohne Komedikation differenziert nach Geschlecht.

Geschlecht	M/P-Verteilung			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Männlich	3	2	6	11
Weiblich	1	6	8	15
Summe	4	8	14	26

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

### **3.8 Klinischer Verlauf des Clozapin-Patientenkollektivs**

#### **3.8.1 Remission und deren Assoziation mit dem therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich sowie dem M/P-Quotienten**

Im Clozapin-Gesamtkollektiv zeigten von den 66 Patienten 2 (3,0 %) keine, 48 (72,2 %) eine teilweise und 16 (24,2 %) eine vollständige Remission der psychopathologischen Symptomatik. Von den 48 Patienten, die eine psychiatrische Komedikation erhielten, remittierte ein Patient (2,1 %) nicht, 36 Patienten (75,0 %) teilweise und 11 Patienten (22,9 %) vollständig. In der Gruppe der 18 Patienten ohne psychiatrische Komedikation remittierte ein Patient (5,6 %) nicht, 12 (66,7 %) teilweise und 5 (27,8 %) vollständig (Tabelle 44).

Tabelle 44: Patienten im therapeutischen Referenzbereich und Remissionsstatus.

Remiss.	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	0	0	0	2	1	1	0	0	0	2	1	1
Teilweise	23	5	18	23	6	17	2	1	1	48	12	36
Vollst.	7	4	3	8	1	7	1	0	1	16	5	11
Summen	30	9	21	33	8	25	3	1	2	66	18	48

Der Remissionsstatus wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Remission* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.



Bei 2 Patienten kam es zu keiner Remission der Grunderkrankung über den Behandlungsverlauf. Einer dieser Patienten, ein 53-jähriger, männlicher Patient mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie, befand sich innerhalb des passenden TR sowie des gewünschten dosisbezogenen Bereichs und zeigte durchgängig passende M/P-Quotienten. Als Komedikation erhielt dieser Patient Benperidol und Zuclopenthixol. Der zweite Patient, ein 51-jähriger, männlicher Patient ebenfalls mit einer paranoiden Schizophrenie, befand sich unter Betrachtung der Mediane der Einzelwerte im TR innerhalb des gewünschten dosisbezogenen Bereichs und zeigte normale M/P-Quotienten. Eine Komedikation erhielt er nicht.

### 3.8.2 Affektivität und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich

Im Clozapin-Gesamtkollektiv zeigten von den 66 Patienten einer (1,5 %) keine, 43 (65,2 %) eine teilweise und 22 (33,3 %) eine vollständige Besserung der Affektivität. In der Gruppe mit Komedikation zeigten 32 Patienten (66,7 %) eine teilweise und 16 (33,3 %) eine vollständige Besserung. In der Gruppe der 18 Patienten ohne Komedikation remittierte ein Patient nicht, 11 Patienten (61,1 %) teilweise und 6 Patienten (33,3 %) vollständig (Tabelle 45).

Tabelle 45: Patienten im therapeutischen Referenzbereich und Affektivität.

Affekt	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
Gruppe	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0
Teilweise	19	5	14	22	5	17	2	1	1	43	11	32
Vollst.	11	4	7	10	2	8	1	0	1	22	6	16
Summen	30	9	21	33	8	25	3	1	2	66	18	48

Die Besserung der Affektivität wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Remission* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Bei dem Patienten, bei dem es zu keiner Besserung der Affektivität über den Behandlungsverlauf kam, handelte sich um einen 51-jährigen, männlichen Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie. Er befand sich mit seinen Plasmakonzentrationen innerhalb des therapeutischen und innerhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs, zeigte einen passenden M/P-Quotienten und erhielt keine Komedikation.

### 3.8.3 Antriebsniveau und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich

Im Clozapin-Gesamtkollektiv zeigten von den 66 Patienten ein Patient (1,5 %) keine, 43 Patienten (65,2 %) eine teilweise und 22 (33,3 %) eine vollständige Besserung der Affektivität. In der Gruppe mit Komedikation zeigten 32 Patienten (66,7 %) eine teilweise und 16 Patienten (33,3 %) eine vollständige Besserung. In der Gruppe der 18 Patienten ohne Komedikation remittierte ein Patient nicht, 11 Patienten (61,1 %) teilweise und 6 Patienten (33,3 %) vollständig (Tabelle 46).

Tabelle 46: Verteilung im therapeutischen Referenzbereich und Antriebsniveau. Die Remission wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Besserung* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+)

Antrieb	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
Gruppe	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0
Teilweise	18	5	13	23	5	18	2	1	1	43	11	32
Vollst.	12	4	8	9	2	7	1	0	1	22	6	16
Summen	30	9	21	33	8	25	3	1	2	66	18	48

Die Verbesserung des Antriebsniveaus wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Besserung* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Der Patient, der hinsichtlich seines Antriebsniveaus keine Besserung zeigte, war der gleiche 51-jährige Patient, der auch keine Besserung seiner Affektivität zeigte.

#### 3.8.4 Psychotische Symptomatik und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich

Im Clozapin-Gesamtkollektiv zeigten von den 66 Patienten 3 Patienten (4,5 %) keine, 26 Patienten (39,4 %) eine teilweise und 37 (56,1 %) eine vollständige Besserung der psychotischen Symptomatik (Tabelle 57). In der Gruppe mit Komedikation zeigten 2 Patienten (4,2 %) keine, 22 Patienten (45,8 %) eine teilweise und 24 Patienten (50,0 %) eine vollständige Besserung. In der Gruppe der 18 Patienten ohne Komedikation remittierte ein Patient nicht, 4 Patienten (22,2 %) teilweise und 13 Patienten (72,2 %) vollständig (Tabelle 47).

Tabelle 47: Patienten im therapeutischen Referenzbereich und Besserung psychotischer Symptome.

Antrieb	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
Gruppe	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	0	0	0	3	1	2	0	0	0	3	1	2
Teilweise	11	2	9	14	2	12	1	0	1	26	4	22
Vollst.	19	7	12	16	5	11	2	1	1	37	13	24
Summen	30	9	21	33	8	25	3	1	2	66	18	48

Die Remission wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Besserung* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

3 Patienten im Clozapin-Kollektiv zeigten keine Besserung der psychotischen Symptome über den Behandlungsverlauf. Ein Patient erhielt eine Komedikation mit Zuclopenthixol und Benperidol. Dieser Patient war 53 Jahre alt, hatte die Diagnose einer paranoiden Schizophrenie und befand sich (bezogen auf die

Mediane der Einzelwerte) innerhalb des therapeutischen und innerhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs und hatten einen normalen M/P-Quotienten. Bei dem Patienten ohne Komedikation handelte es sich um einen 51-jährigen, männlichen Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie, welcher sich ebenfalls (bezogen auf die Mediane der Einzelwerte) innerhalb des therapeutischen und des dosisbezogenen Bereichs befand und passende M/P-Bereiche hatte. Ein Patient, 27 Jahre alt, männlich, mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie, erhielt eine Komedikation mit Haloperidol und Pregabalin und hatte (bezogen auf die Mediane der Einzelwerte) passende therapeutische Referenzbereiche, lag oberhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs und zeigte normale M/P-Quotienten. Insgesamt konnte keine statistische Signifikanz zwischen dem klinischen Verlauf und der Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Bereich des Clozapinkollektivs gefunden werden.

### **3.9 Klinischer Behandlungsverlauf des Olanzapin-Patientenkollektivs**

#### **3.9.1 Remission und deren Assoziation mit dem therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich sowie dem M/P-Quotienten**

Im Olanzapin-Gesamtkollektiv zeigten von den 76 Patienten 7 (9,2 %) keine, 47 (71,8 %) eine teilweise und 22 (28,9 %) eine vollständige Remission der psychopathologischen Symptome. Von den 42 Patienten, die eine psychiatrische Komedikation erhielten, remittierten 6 Patienten (14,3 %) nicht, 24 Patienten (57,1 %) teilweise und 12 Patienten (28,6 %) vollständig. In der Gruppe der 34 Patienten ohne psychiatrische Komedikation remittierte ein Patient (2,9 %) nicht, 23 (67,6 %) teilweise und 10 (29,4 %) vollständig (Tabelle 48).

Tabelle 48: Patienten im therapeutischen Referenzbereich und Remissionsstatus.

Remiss.	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	0	0	0	7	1	6	0	0	0	7	1	6

Fortsetzung Tabelle 48:

Teilweise	10	5	5	35	17	18	2	1	1	47	23	24
Vollst.	4	0	4	17	10	7	1	0	1	22	10	12
Summen	14	5	9	59	28	31	3	1	2	76	34	42

Der Remissionsstatus wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Remission* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Bei 7 Patienten kam es zu keiner Besserung des Remissionsstatus über den Behandlungsverlauf. Tabelle 49 zeigt die Beziehung von therapeutischem und dosisbezogenem Bereich der nicht remittierten Patienten.

Tabelle 49: Verteilung der 7 Patienten ohne Remission des Olanzapinkollektivs im therapeutischen und dosisbezogen Bereich.

C/D	Therapeut. Bereich			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	0	0	0	0
Innerhalb	0	5	0	5
Oberhalb	0	2	0	2
Summe	0	7	0	7

Die Zuordnung zu den Patienten erfolgte über die Mediane der gemessenen und errechneten Einzelwerte.

Von diesen 7 Patienten erhielten 6 eine psychiatrische Komedikation, 2 mit Benperidol, einer mit Haloperidol, einer mit Promethazin, ein Patient mit Venlafaxin und einer mit Valproat und zugleich Citalopram. Bei den beiden Patienten innerhalb des TR und oberhalb des dosisbezogenen Bereichs war keine inhibierende Komedikation ersichtlich, so dass von einem noch nicht erreichten pharmakokinetischen Gleichgewicht oder von einer fehlerhaften Blutentnahme (nicht im Talspiegel) auszugehen ist. Alle 7 vorgenannten Patienten hatten normale M/P-Quotienten.

### 3.9.2 Affektivität und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich

Von allen mit Olanzapin behandelten Patienten zeigten 8 (10,5 %) keine, 35 (46,1 %) eine teilweise und 33 (43,4 %) eine vollständige Besserung der Affektivität (Tabelle 50).

Tabelle 50: Patienten im therapeutischen Referenzbereich und Affektivität.

Affekt	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	1	1	0	7	2	5	0	0	0	8	3	5
Teilweise	6	3	3	29	11	18	0	0	0	35	14	21
Vollst.	7	1	6	23	15	8	3	1	2	33	17	16
Summen	14	5	9	59	28	31	3	1	2	76	34	42

Die Besserung der Affektivität wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Remission* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Im Olanzapinkollektiv zeigten 8 Patienten keine Verbesserung der Affektivität über den Behandlungsverlauf. Tabelle 51 zeigt deren Beziehungen von therapeutischem zu dosisbezogenem Bereich.

Tabelle 51: Verteilung der 8 Patienten ohne Besserung der Affektivität des Olanzapinkollektivs im therapeutischen und dosisbezogenen Bereich.

C/D	Therapeut. Bereich			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	1	0	0	1
Innerhalb	0	5	0	5
Oberhalb	0	2	0	2
Summe	1	7	0	8

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Bei dem einen Patienten, welcher unterhalb des therapeutischen und dosisbezogenen Bereichs lag, ist von einem noch nicht erreichten pharmakokinetischen Gleichgewicht, von einer enzyminduzierenden Komedikation, einer mangelhaften Adhärenz oder einem ‚ultra-rapid-metaboliser‘ auszugehen. Bei den beiden Patienten mit erhöhtem dosisbezogenen und gewünschtem therapeutischen Bereich kommen eine inhibierende Komedikation, Ernährungsfaktoren oder exzessiver Koffeinkonsum, ein noch nicht erreichtes pharmakokinetisches Gleichgewicht nach antipsychotischer Dosisreduktion oder auch eine Blutabnahme, die nicht im Talspiegel erfolgte, als Ursachen in Frage. Bezogen auf die Mediane der bestimmten bzw. errechneten Einzelwerte befanden sich alle 8 Patienten innerhalb des gewünschten M/P-Bereichs, weshalb die vorgenannten Ursachen im Wesentlichen auf eine fehlerhafte Blutentnahme (nicht im Talspiegel) oder eine mangelhafte Patientenadhärenz zurückzuführen sind.

### 3.9.3 Antriebsniveau und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich

Von allen Patienten im Olanzapin-Kollektiv kam es bei 7 (9,2 %) zu keiner Besserung des Antriebsniveaus, bei 40 Patienten (52,6 %) zu einer teilweisen und bei 29 Patienten (38,2 %) zu einer vollständigen Besserung des Antriebsniveaus. Bei den Patienten mit psychiatrischer Komedikation kam es bei 4 (9,5 %) unterhalb, bei 24 (57,1 %) zu einer teilweisen und bei 14 Patienten (33,3 %) zu einer vollständigen Besserung des Antriebsniveaus. Bei den Patienten im Olanzapinkollektiv ohne Komedikation kam es bei 3 Patienten (8,8 %) zu keiner, bei 16 (47,1 %) zu einer teilweisen und bei 15 Patienten (44,1 %) zu einer vollständigen Remission (Tabelle 52).

Tabelle 52: Verteilung im therapeutischen Referenzbereich und Antriebsniveau. Die Remission wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Besserung* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+)

Affekt	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	0	0	0	7	3	4	0	0	0	7	3	4
Teilweise	9	4	5	30	12	18	1	0	1	40	16	24
Vollst.	5	1	4	22	13	9	2	1	1	29	15	14
Summen	14	5	9	59	28	31	3	1	2	76	34	42

Die Verbesserung des Antriebsniveaus wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Besserung* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Im Olanzapinkollektiv zeigten 7 Patienten keine Verbesserung des Antriebsniveaus über den Behandlungsverlauf. Tabelle 53 zeigt deren Beziehungen von therapeutischem zu dosisbezogenem Bereich.

Tabelle 53: Verteilung der sieben Patienten ohne Besserung des Antriebsniveaus im Olanzapinkollektiv im therapeutischen und dosisbezogen Bereich.

C/D	Therapeut. Bereich			Summe
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Unterhalb	0	0	0	0
Innerhalb	0	4	0	4
Oberhalb	0	3	0	3
Summe	0	7	0	7

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.



### 3.9.4 Psychotische Symptomatik und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich

Von allen Patienten im Olanzapin-Kollektiv zeigten bezüglich einer Besserung psychotischer Symptome 4 (5,3 %) keine, 28 (36,8 %) eine teilweise und 44 Patienten (57,9 %) eine vollständige Besserung. Bei den 42 Patienten mit psychiatrischer Komedikation zeigten 3 Patienten keine, 17 (40,5 %) eine teilweise und 22 (52,4 %) eine vollständige Besserung. In der Gruppe ohne psychiatrische Komedikation zeigte hingegen ein Patient keine Besserung, 11 (32,4 %) eine teilweise und 22 (64,7 %) eine vollständige Besserung über den Behandlungsverlauf (Tabelle 54).

Tabelle 54: Patienten im therapeutischen Referenzbereich und Besserung psychotischer Symptome.

Psychot. Sympt.	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	0	0	0	4	1	3	0	0	0	4	1	3
Teilweise	4	2	2	23	8	15	1	1	0	28	11	17
Vollst.	10	3	7	32	19	13	2	0	2	44	22	22
Summen	14	5	9	59	28	31	3	1	2	76	34	42

Die Remission wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Besserung* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Im Olanzapinkollektiv zeigten 4 Patienten keine Besserung der psychotischen Symptome. 3 Patienten befanden sich innerhalb des therapeutischen und gleichzeitig innerhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs, ein Patient innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs und gleichzeitig oberhalb des dosisbezogenen Bereichs. Jeder dieser 4 Patienten hatte einen normalen M/P-Quotienten.

Insgesamt konnte keine statistische Signifikanz zwischen dem klinischen Verlauf und der Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Bereich des Olanzapinkollektivs gefunden werden.

### **3.10 Klinischer Behandlungsverlaufes des Risperidon-Patientenkollektivs**

#### **3.10.1 Remission und deren Assoziation mit dem therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich sowie dem M/P-Quotienten**

Im Risperidon-Gesamtkollektiv remittierten 3 Patienten (4,8 %) nicht, 37 Patienten (59,7 %) teilweise und 22 Patienten (35,5 %) vollständig. In der Gruppe mit psychiatrischer Komedikation remittierten 2 Patienten (5,6 %) nicht, 22 Patienten (61,1 %) teilweise und 12 Patienten (33,3 %) vollständig. In der Gruppe ohne psychiatrische Komedikation remittierte ein Patient nicht, 15 (57,7 %) teilweise und 10 (38,5 %) vollständig (Tabelle 55).

Tabelle 55: Patienten im therapeutischen Referenzbereich und Remissionsstatus.

Remiss.	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	2	1	1	1	0	1	0	0	0	3	1	2
Teilweise	7	2	5	27	12	15	3	1	2	37	15	22
Vollst.	8	5	3	13	5	8	1	0	1	22	10	12
Summen	17	8	9	41	17	24	4	1	3	62	26	36

Der Remissionsstatus wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Remission* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES), ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Bei 3 Patienten kam es zu keiner Remission über den Behandlungsverlauf. Davon befanden sich 2 Patienten (bezogen auf die Mediane der Einzelwerte) unterhalb des therapeutischen und dosisbezogenen Bereichs und ein Patient innerhalb des therapeutischen sowie des dosisbezogenen Bereichs. Von diesen 3 Patienten hatte einer einen niedrigen M/P-Quotienten und zwei Patienten einen hohen M/P-Quotienten. Der Patient mit niedrigem M/P-Quotienten erhielt

eine psychiatrische Komedikation, von den beiden Patienten mit hohem M/P-Quotienten wurde ein Patient psychiatrisch komediziert, der andere nicht.

### 3.10.2 Affektivität und Verteilung bezüglich des therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereiches

Im Risperidon-Gesamtkollektiv kam es bei einem Patienten zu keiner Besserung, bei 33 Patienten (53,2 %) zu einer teilweisen und bei 28 Patienten (45,2 %) zu einer vollständigen Besserung (Tabelle 56).

Tabelle 56: Patienten im therapeutischen Referenzbereich und Affektivität.

Affekt	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Teilweise	8	2	6	22	10	12	3	1	2	33	13	20
Vollst.	8	5	3	19	7	12	1	0	1	28	12	16
Summen	17	8	9	41	17	24	4	1	3	62	26	36

Die Besserung der Affektivität wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Remission* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Bei einem Patienten kam es zu keiner Besserung der Affektivität über den Behandlungsverlauf. Dieser Patient befand sich unterhalb des therapeutischen und unterhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs und hatte einen erhöhten M/P-Quotienten. Eine Komedikation erhielt dieser Patient nicht.

### 3.10.3 Antriebsniveau und Verteilung bezüglich des therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereiches

Bei einem Patienten des Risperidon-Gesamtkollektivs kam es zu keiner Verbesserung des Antriebsniveaus, bei 32 Patienten (51,6 %) zu einer teilweisen und bei 29 Patienten (46,8 %) zu einer vollständigen Besserung. Bei den entsprechenden komedizierten Patienten kam es bei 19 Patienten (52,8 %)

zu einer teilweisen und bei 17 (47,2 %) zu einer vollständigen Besserung. Bei den Patienten ohne Komedikation zeigte ein Patient keine, 13 Patienten (50,0 %) eine teilweise und 12 Patienten (46,2 %) eine vollständige Besserung (Tabelle 57).

Tabelle 57: Patienten im therapeutischen Referenzbereich und Antriebsniveau. Die Remission wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Besserung* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+)

Antrieb	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Teilweise	7	2	5	22	10	12	3	1	2	32	13	19
Vollst.	9	5	4	19	7	12	1	0	1	29	12	17
Summen	17	8	9	41	17	24	4	1	3	62	26	36

Die Verbesserung des Antriebsniveaus wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Besserung* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Ein Patient im Risperidonkollektiv zeigte keine Besserung der Affektivität. Dieser Patient erhielt keine Komedikation, befand sich unterhalb des therapeutischen und unterhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs und hatte einen erhöhten M/P-Quotienten.

#### 3.10.4 Psychotische Symptomatik und Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich

Von den 62 Patienten im Risperidon-Gesamtkollektiv kam es bei 2 Patienten (3,2 %) zu keiner Besserung psychotischer Symptome, bei 23 Patienten (37,1 %) zu einer teilweisen und bei 37 Patienten (59,7 %) zu einer vollständigen Besserung über den Behandlungsverlauf. Bei den Patienten mit psychiatrischer Komedikation kam es bei einem Patienten zu keiner Besserung,

bei 15 (41,7 %) zu einer teilweisen und bei 20 (55,6 %) zu einer vollständigen Besserung. Bei den nicht komedizierten Patienten kam es hingegen bei einem Patienten zu keiner feststellbaren Besserung, bei 8 (30,8 %) zu einer teilweisen und bei 17 (65,4 %) zu einer vollständigen Besserung der psychotischen Symptome (Tabelle 58).

Tabelle 58: Patienten im therapeutischen Referenzbereich und Besserung psychotischer Symptome.

Psychot. Sympt.	Verteilung im therapeutischen Referenzbereich									Summen		
	Unterhalb			Innerhalb			Oberhalb			Ges	KM-	KM+
Gruppe	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+	Ges	KM-	KM+			
Keine	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1
Teilweise	5	1	4	17	7	10	1	0	1	23	8	15
Vollst.	10	6	4	24	10	14	3	1	2	37	17	20
Summen	17	8	9	41	17	24	4	1	3	62	26	36

Die Remission wurde in die drei Gruppen *keine*, *teilweise* und *vollständige Besserung* unterteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in ein Gesamtpatientenkollektiv (GES) ohne psychiatrische Komedikation (KM-) und mit psychiatrischer Komedikation (KM+). Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Bei 2 Patienten im Risperidonkollektiv waren keine Verbesserungen der psychotischen Symptome über den Behandlungsverlauf ersichtlich. Einer dieser Patienten befand sich unterhalb des dosisbezogenen und therapeutischen Bereichs und hatte einen erhöhten M/P-Quotienten. Dieser Patient erhielt keine psychiatrische Komedikation. Der zweite Patient befand sich ebenfalls unterhalb des dosisbezogenen und therapeutischen Bereiches und hatte einen erhöhten M/P-Quotienten. Er erhielt eine polyvalente psychiatrische Komedikation aus Asenapin, Quetiapin und Valproinsäure. Insgesamt konnte keine statistische Signifikanz zwischen dem klinischen Verlauf und der Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Bereich des Risperidonkollektivs gefunden werden.

### **3.11 UAW im Clozapin-Patientenkollektiv**

#### **3.11.1 Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich und M/P-Verhältnisse**

Die Tabellen 59a–c zeigen das Auftreten von allen UAW im gesamten Clozapinkollektiv und ihre Beziehung zum therapeutischen und zum dosisbezogenen Bereich sowie zu den M/P-Quotienten.

Tabelle 59a: UAW im Clozapinkollektiv und Beziehungen zum **Therapeutischen Bereich**.

UAW	Therapeutischer Bereich			Summen
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Keine	9	6	1	16
UAW ohne Therapieabbruch	20	22	2	44
UAW mit Therapieabbruch	1	5	0	6
Summen	30	33	3	66

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 59b: UAW im Clozapinkollektiv und Beziehungen zum **Dosisbezogenen Bereich**.

UAW	Dosisbezogener Bereich			Summen
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Keine	1	13	2	16
UAW ohne Therapieabbruch	8	21	15	44
UAW mit Therapieabbruch	0	5	1	6
Summen	9	39	18	66

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 59c: UAW im Clozapinkollektiv und Beziehungen zu den **M/P-Quotienten**.

UAW	M/P-Quotienten			Summen
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Keine	3	11	2	16

Fortsetzung Tabelle 59c:

UAW ohne Therapieabbruch	8	31	5	44
UAW mit Therapieabbruch	1	5	0	6
Summen	12	47	7	66

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

### Gewichtszunahme

Es zeigten 16 Patienten (24,2 %) eine Gewichtszunahme, davon lag nur einer mit der medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Metabolische Störungen

Es zeigten 9 Patienten (13,6 %) metabolische Störungen über den Behandlungsverlauf. Davon lag nur einer mit der medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### EPMS

Bei 8 Patienten (12,1 %) kam es zu EPMS. Davon lag keiner mit der medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Epileptische Anfallsereignisse

2 Patienten (3 %) erlitten einen epileptischen Anfall. Davon lag keiner mit der medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Malignes neuroleptisches Symptom

Bei 2 Patienten trat ein MNS auf. Davon lag keiner mit der medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Kardiale UAW

Ein Patient zeigte eine kardiale UAW. Dieser Patient lag innerhalb des TR.

### Vegetative UAW

Es kam bei 35 Patienten (53 %) zu vegetativen UAW. Davon lag ein Patient mit der medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Veränderungen im hämatopoetischen System

Bei 6 Patienten (9,1 %) kam es zu Veränderungen des hämatopoetischen Systems. Davon lag keiner mit der medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Delirante Symptome

Bei einem Patienten kam es zu einem Delir. Dieser lag mit der medianen Plasmakonzentration nicht über dem TR.

## **3.12 UAW im Olanzapin-Patientenkollektiv**

### 3.12.1 Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich und M/P-Verhältnisse

Die Tabellen 60a–c zeigen das Auftreten von allen UAW im gesamten Olanzapin-Kollektiv und ihre Beziehung zum therapeutischen und zum dosisbezogenen Bereich sowie zu den M/P-Quotienten.

Tabbelle 60a: UAW im Olanzapinkollektiv und Beziehungen zum **Therapeutischen Bereich**.

UAW	Therapeutischer Bereich			Summen
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Keine	3	10	0	13
UAW ohne Therapieabbruch	9	37	3	49
UAW mit Therapieabbruch	2	12	0	14
Summen	14	59	3	76

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.



Tabelle 60b: UAW im Olanzapinkollektiv und Beziehungen zum **Dosisbezogenen Bereich**.

UAW	Dosisbezogener Bereich			Summen
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Keine	3	9	1	13
UAW ohne Therapieabbruch	5	34	10	49
UAW mit Therapieabbruch	2	9	3	14
Summen	10	52	14	76

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 60c: UAW im Olanzapinkollektiv und Beziehungen zu den **M/P-Quotienten**.

UAW	M/P-Quotienten			Summen
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Keine	0	12	1	13
UAW ohne Therapieabbruch	3	42	4	49
UAW mit Therapieabbruch	1	13	0	14
Summen	4	67	5	76

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

### Gewichtszunahme

Es zeigten 31 Patienten (40,8 %) die UAW der Gewichtszunahme. Davon befand sich ein Patient mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Metabolische Störungen

Bei 7 Patienten (9,1 %) traten metabolische Störungen auf. Davon befand sich kein Patient mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### EPMS

Bei 18 Patienten (23,7 %) kam es zu EPMS. Davon lagen 2 Patienten mit der medianen Plasmakonzentration über dem TR.

#### Epileptische Anfallsereignisse

Es erlitten 3 Patienten epileptische Anfälle. Davon befand sich kein Patient mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

#### Malignes neuroleptisches Symptom

Im Olanzapin-Kollektiv war kein malignes neuroleptisches Syndrom feststellbar.

#### Kardiale UAW

Bei einem Patienten, männlich, mit psychopharmakotherapeutischer Komedikation, trat eine schwerwiegende kardiale UAW auf. Dieser lag mit seiner medianen Plasmakonzentration innerhalb des TR.

#### Vegetative UAW

Bei 43 Patienten (56,6 %) kam es zu vegetativen UAW. Davon befand sich kein Patient mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

#### UAW im hämatopoetischen System

Bei 8 Patienten (10,5 %) kam es zu Veränderungen des hämatopoetischen Systems. Davon befand sich kein Patient mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

#### Delirante Symptome und Delirien

Im Olanzapinkollektiv war kein Delir feststellbar.

### **3.13 UAW im Risperidon-Patientenkollektiv**

#### **3.13.1 Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich und M/P-Verhältnisse**

Die Tabellen 61a–c zeigen das Auftreten von allen UAW im gesamten Risperidon-Kollektiv und ihre Beziehung zum therapeutischen und zum dosisbezogenen Bereich sowie zu den M/P-Quotienten.

Tabelle 61a: UAW im Risperidonkollektiv und Beziehungen zum **Therapeutischen Bereich**.

UAW	Therapeutischer Bereich			Summen
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Keine	5	8	1	14
UAW ohne Therapieabbruch	8	24	3	35
UAW mit Therapieabbruch	4	9	0	13
Summen	17	41	4	62

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 61b: UAW im Risperidonkollektiv und Beziehungen zum **Dosisbezogenen Bereich**.

UAW	Dosisbezogener Bereich			Summen
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Keine	6	7	1	14
UAW ohne Therapieabbruch	3	29	3	35
UAW mit Therapieabbruch	2	11	0	13
Summen	11	47	4	62

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

Tabelle 61c: UAW im Risperidonkollektiv und Beziehungen zu den **M/P-Quotienten**.

UAW	M/P-Quotienten			Summen
	Unterhalb	Innerhalb	Oberhalb	
Keine	3	3	8	14
UAW ohne Therapieabbruch	6	15	14	35
UAW mit Therapieabbruch	1	7	5	13
Summen	10	25	27	62

Die Patienten wurden auf der Basis ihrer medianen Plasmakonzentrationen kategorisiert.

### Gewichtszunahme

Es zeigten 12 Patienten (19,4 %) die UAW ‚Gewichtszunahme‘, davon lag nur einer mit der medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Metabolische Störungen

Es kam bei 4 Patienten (6,5 %) zu metabolischen UAW. Davon befand sich kein Patient mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### EPMS

Es kam bei 22 Patienten (35,5 %) zu EPMS. Davon befand sich kein Patient mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Epileptische Anfallsereignisse

Bei 3 Patienten (4,8%) traten epileptische Anfallsereignisse auf. Kein Patient befand sich mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Malignes neuroleptisches Symptom

Bei zwei Patienten (3,2%) kam es zu einem MNS. Keiner dieser beiden befand sich mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Kardiale UAW

Bei 7 Patienten (11,3%) waren kardiale UAW feststellbar. Davon lag ein Patient mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Vegetative UAW

Es kam bei 17 Patienten (27,4%) zu vegetativen UAW. Davon lag ein Patient mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

### Hämatopoetisches System

Im Risperidon-Kollektiv waren über den Beobachtungszeitraum keine typischen Veränderungen des hämatopoetischen Systems feststellbar.

### Delirien und delirante Symptome

Bei 2 Patienten (3,2 %) traten Delirien auf. Davon lag kein Patient mit seiner medianen Plasmakonzentration über dem TR.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Patienten**

Zielsetzung dieser Arbeit war eine Validierung der von der Arbeitsgruppe zum Therapeutischen Drug-Monitoring der AGNP an natürlichen Patientenkollektiven formulierten therapeutischen wie auch dosisbezogenen Referenzbereiche und der Metabolit-/Parent-Verhältnisse an einem realen Patientenkollektiv unter Routinebedingungen über einen definierten Beobachtungszeitraum. Eine retrospektive klinische Feldstudie bildete den Rahmen der Untersuchung. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 204 Patienten, die in den Jahren 2010 bis 2013 im Zentrum für Seelische Gesundheit behandelt wurden. Da die Studienteilnehmer aus allen drei Kliniken – der Klinik für Allgemeine und spezielle Psychiatrie, der Klinik für Suchtmedizin und Abhängiges Verhalten sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie für Ältere – gewonnen wurden, war ein breites Spektrum hinsichtlich der Altersstruktur sowie auch der vorhandenen Diagnosen gegeben. Die paranoide Schizophrenie stellte die Hauptindikation für die Verabreichung der hier untersuchten Psychopharmaka dar, somit wurde diese Diagnose auch bei den meisten Patienten (156, entsprechend 76,4 %) gestellt. Weiterhin vergleichsweise häufig war die schizoaffektive Störung mit einer Anzahl von 27 Patienten (entsprechend 13 %) im Gesamtpatientenkollektiv vertreten. Noch deutlicher wurde diese Tendenz in der Clozapin-Gruppe, innerhalb derer 55 Patienten (entsprechend 83 %) aufgrund einer paranoiden Schizophrenie behandelt wurden. Als Grund hierfür kann ein engeres Indikations- sowie Zulassungsspektrum dieses Medikaments und ein somit restriktiverer Einsatz bei anderen psychiatrischen Erkrankungen als einer Schizophrenie als ursächlich angesehen werden. Von den hier untersuchten Patienten des Clozapin-Patientenkollektivs wurde kein Patient mit der Hauptdiagnose einer bipolar-affektiven Störung behandelt, wenngleich es zur Behandlung von therapieresistenten bipolar-affektiven Erkrankungen entsprechende Hinweise auf Wirksamkeit im Sinne einer relevanten Reduktion von stationären Behandlungstagen, einer geringeren Notwendigkeit von psychiatrischer Komedikation und eines reduzierten eigenschädigenden

Verhaltens gibt [175]. Ebenso besteht eine Wirksamkeit von Clozapin bei therapierefraktären, schizoaffectiven Störungen [50]. Mit dieser Diagnose wurden im Rahmen dieser Untersuchung jedoch nur vergleichsweise wenige (5) Patienten mit Clozapin behandelt. Im Vergleich betrug die Zahl der Patienten mit paranoider Schizophrenie im Olanzapin-Kollektiv 55 (entsprechend 72 %), wohingegen mit 13 Patienten noch vergleichsweise viele Patienten aufgrund einer schizoaffectiven Störung behandelt wurden. Eine gute Wirksamkeit von Olanzapin bei schizoaffectiven Störungen scheint demgemäß belegt zu sein [249]. Im Risperidon-Kollektiv wurden 46 Patienten (entsprechend 74 %) mit der Diagnose einer Schizophrenie behandelt. Bei gemäß aktueller Studienlage gut belegter Wirksamkeit und insgesamt günstigem UAW-Profil von Risperidon in der Behandlung von schizoaffectiven Störungen wurden im Risperidon-Kollektiv 9 Patienten mit dieser Diagnose behandelt [105, 114, 207, 223, 259]. Ebenso existieren zahlreiche Studien, welche eine gute Wirksamkeit von Risperidon bei der Behandlung von bipolar-affektiven Störungen und in diesem Zusammenhang insbesondere bei manischen oder gemischten Episoden belegen, was den Einsatz von Risperidon auch im hier untersuchten Patientenkollektiv nachvollziehbar macht [207, 217, 261]. Die weiteren im Patientenkollektiv vorhandenen Diagnosen stellen nicht primäre Indikationen für die Behandlung mit den untersuchten AP dar und sind somit im untersuchten Kollektiv bei allen drei AP auch deutlich seltener feststellbar. Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigt sich eine Häufung des männlichen Geschlechts im Gesamtpatientenkollektiv von 122 männlichen zu 82 weiblichen Patienten. Insbesondere im Clozapin-Kollektiv beträgt das Verhältnis 40 männliche zu 26 weiblichen Patienten, im Olanzapin-Kollektiv 50 männliche zu 26 weiblichen Patienten bei vergleichsweise fast ausgeglichenem Verhältnis im Risperidon-Kollektiv von 32 Männern zu 30 Frauen. Ein Grund für einen höheren Anteil männlicher Patienten im genannten Patientenkollektiv ist nicht ersichtlich. Die Altersverteilung zeigt sich im Gesamtkollektiv sowie in den drei Untergruppen relativ konstant, reicht von 19 bis 76 Jahren und lag im Mittel im Gesamtkollektiv sowie jeweils im Clozapin-, Olanzapin- und Risperidon-Kollektiv bei 40 Jahren. Die Behandlungsdauer innerhalb des

Beobachtungszeitraumes variierte insgesamt von mindestens 9 bis zu über 1000 Tagen und lag im Gesamtpatientenkollektiv im Mittel bei 180 Tagen, im Clozapin-Kollektiv und im Olanzapin-Kollektiv bei 200 Tagen, wohingegen im Risperidon-Kollektiv die durchschnittliche Behandlungsdauer lediglich bei 125 Tagen lag. Eine dreimalige Bestimmung der Plasmakonzentrationen bei einer Behandlungsdauer von nur 9 Tagen erscheint klinisch zunächst wenig nachvollziehbar, bei Abnahme im Steady-State (ohne Veränderung der täglichen Dosis) erfolgte jedoch eine Berücksichtigung und somit Aufnahme in das Studienkollektiv. Insgesamt stellten die untersuchten Patienten in ihrer Gesamtheit einen guten Querschnitt eines natürlichen Kollektivs einer großen psychiatrischen Klinik dar, was auch der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit entspricht.

#### **4.2 Auswertung der Patientendaten**

Die vorliegende Arbeit stellt ein Pilotprojekt dar, in welchem retrospektiv labormedizinische Daten ausgewertet wurden, entsprechende zugehörige Dosierungen der untersuchten Psychopharmaka eines realen Kollektivs gleichzeitig psychiatrisch behandelter Patienten ergänzt, ausgewertet und bezüglich der von der Arbeitsgruppe zum TDM der AGNP formulierten Faktoren und Referenzbereiche analysiert und verglichen wurden. Ergänzend wurde der Frage nach einem Zusammenhang des klinisch-psychiatrischen Behandlungsverlaufs und typischer UAW bei Behandlung mit den untersuchten Medikamenten nachgegangen. Als einschränkend zu sehen bezüglich der Aussagekraft dieses zweiten Teils der Arbeit ist bei retrospektivem Charakter der Untersuchung sowie Strittigkeit eindeutiger Kriterien zur Remission psychiatrischer Erkrankungen die nicht erfolgte Anwendung validierter klinischer Fragebögen oder Beurteilungsskalen. Obwohl evidenzbasierte, dem aktuellen Stand der Forschung entsprechende Beurteilungskriterien bei der Beurteilung psychiatrischer Behandlungsverläufe zugrunde gelegt wurden [10, 177], wäre eine solche Untersuchung im Rahmen einer aufwändigeren prospektiven Studie mit entsprechender Auswertung der psychopathologischen Symptome in



regelmäßigen Intervallen und mittels standardisierter Beurteilungsskalen noch aussagekräftiger.

#### **4.3 Therapeutisches Drug-Monitoring der Psychopharmaka**

Das TDM stellt im klinischen Alltag der modernen Psychiatrie bei der Behandlung von Patienten ein mittlerweile etabliertes und häufig verwendetes Verfahren dar, welches eine Form von personalisierter medikamentöser Therapie erlaubt, indem es durch Quantifizierung von Plasmakonzentrationen auf individuelle Besonderheiten der Dosis-Wirkungs-Beziehungen von Psychopharmaka beim einzelnen Patienten eingehen kann. Das pharmakokinetische Drug-Monitoring hat durch die Entwicklung von LC-MS/MS (Flüssigkeitschromatographie-Tandemmassenspektrometrie) zur Quantifizierung von Medikamenten und deren Metabolite einen Aufschwung erfahren. Mit dieser Technik ist es möglich, sehr spezifisch und mit niedriger Nachweisgrenze Psychopharmaka und deren Metabolite im Plasma in kurzer Zeit zu bestimmen [186]. Mittlerweile sind auch CE-zertifizierte Kits auf dem Markt erhältlich, wie z. B. die MassTox-Serie von Chromsystems (München, Deutschland). Für die hier vorgelegte Arbeit wurde das TDM im Zentrallabor des Klinikums Stuttgart mit einer In-Haus entwickelten und validierten Methode mit einem Waters (Eschborn, Deutschland) Xevo bzw. TQD Instrument mit einer vorgeschalteten UPLC durchgeführt. Die Proben wurden im Rahmen des Routinemonitorings an unterschiedlichen Tagen gemessen. Das Labor nimmt mit Erfolg an den gesetzlich geforderten vierteljährlichen Ringversuchen beim Referenzinstitut für Bioanalytik teil und führt täglich eine interne Qualitätskontrolle durch (RiliBAEK). Darüber hinaus ist die LC-M/MS-Methode für Psychopharmaka nach der Norm DIN EN ISO 15289:2014 bei der Deutschen Akkreditierungsstelle (DAkkS) akkreditiert. Die Nachweisgrenze für alle Analyte ist besser oder gleich 0,1 mg/l. Durch die gleichzeitige quantitative Bestimmung von Clozapin und Norclozapin, Olanzapin und DM-Olanzapin sowie Risperidon und 9-OH-Risperidon kann auf die Metabolisierung der Medikamente über das Cytochrom P-450 System rückgeschlossen werden. Diese und andere analytische Entwicklungen erlauben Phäno- und Genotypisierungen von

Arzneimittelmetabolismen, die Vorbeugung von UAW von Psychopharmaka und Therapietreue durch höhere Transparenz, eine Verbesserung der Adhärenz, womit insgesamt eine Steigerung der Behandlungseffizienz gelingt. Dies scheint insbesondere deshalb notwendig zu sein, da aufgrund genetischer Polymorphismen, verschiedener metabolischer Faktoren sowie bei der Behandlung von Risikopatienten eine erhebliche interindividuelle als auch intraindividuelle Varianz auftreten kann. Unabhängig von der Einstufung der Arbeitsgruppe TDM der AGNP in Empfehlungsgrade für ein TDM für einzelne Medikamente ist ein TDM immer dann zu empfehlen, wenn trotz ausreichender Dosierung keine Response eintritt, trotz üblicher Dosierung vermehrt UAW auftreten, Arzneimittel mit kritischem Interaktionspotenzial kombiniert werden sowie bei der Behandlung von älteren, schwangeren, stillenden oder substanzabhängigen Patienten. Insbesondere für Schwangere wurden international Modelle zur Überwachung und zum Monitoring mit Schizophrenien, bipolar-affektiven Störungen und anderen psychiatrischen, mit Antipsychotika behandelbaren psychischen Erkrankungen entwickelt und dem höheren Risiko von Komplikationen durch diese Erkrankungen sowie der notwendigen vorsichtigeren Psychopharmakotherapie Rechnung getragen [78]. Ebenso haben substanzabhängige Patienten mit komorbiden psychischen und antipsychotisch zu behandelnden Erkrankungen ein höheres Risiko der Entwicklung von Komplikationen und schwerwiegenden UAW, was insbesondere bei der Behandlung mit Clozapin vorzuliegen scheint [152]. Auch bei älteren Patienten muss oft den komplexen pharmakotherapeutischen Besonderheiten Rechnung getragen werden, wobei durch ein TDM von Psychopharmaka eine bessere Effektivität und Sicherheit erreicht werden kann [99]. Bis zum aktuellen Zeitpunkt werden im klinischen Alltag bei der Behandlung von Psychiatriepatienten die von der Arbeitsgruppe TDM der AGNP aufgrund von aktueller Forschung erstellten TR berücksichtigt. TR stellen orientierende und populationsbezogene Werte dar, die individuelle Besonderheiten eines Patienten nicht berücksichtigen [103]. Da eine individuell dosierte Psychopharmakotherapie für jeden Patienten wünschenswert ist, wurden von der AG TDM der AGNP ergänzend dosisbezogene

Referenzbereiche definiert, die die Dosierung des Psychopharmakons im Zusammenhang entsprechender Blutkonzentrationen berücksichtigen. In diesem dosisbezogenen Referenzbereich sollten idealerweise 68 % eines normalen Patientenkollektives liegen; ein normales Patientenkollektiv beschreibt einen Patienten im Alter von 18–65 Jahren, ohne Komorbiditäten, ohne genetische Anomalien und ohne metabolische Störungen. Da diese Faktoren im klinischen Alltag in den weitaus meisten Fällen nicht vorliegen, wurden in dieser Arbeit therapeutische Referenzbereiche, dosisbezogene Referenzbereiche sowie auch Metabolit-/Parent-Verhältnisse an einem Patientenkollektiv unter klinischen Routinebedingungen untersucht. Darüber hinaus ist eine Berücksichtigung metabolischer Besonderheiten des einzelnen Patienten notwendig, da eine Metabolisierung von Psychopharmaka insbesondere durch Cytochrom-P450-Enzymsysteme der Leber stattfindet und in dem durch diese Enzymsysteme bedingten Arzneimittelmetabolismus erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilitäten bestehen können. Um diesbezüglich eine Einschätzung treffen zu können, ist eine Miterfassung der aktiven Metaboliten und das Verhältnis von Tochter- zu Muttersubstanz („metabolit-/parent“) notwendig, durch welches Aussagen zur Stoffwechsellage eines Patienten möglich sind [103].

#### **4.4 Therapeutische Referenzbereiche**

Die Arbeitsgruppe zum TDM der AGNP postuliert in ihren Consensus-Leitlinien eine Verteilung von 68 % innerhalb des TR eines normalen Patientenkollektivs. In der vorliegenden Studie befanden sich 133 der Patienten (entsprechend 65,2 %) eines klinischen Gesamtkollektivs innerhalb der definierten TR, wovon im Clozapin-Kollektiv 33 Patienten (entsprechend 50 %), im Olanzapin-Kollektiv 59 Patienten (entsprechend 77,6 %) und im Risperidon-Kollektiv 41 Patienten (entsprechend 66,1 %) lagen. Eine Begründung für die vergleichsweise geringe Zahl der innerhalb des TR liegenden Plasmakonzentrationen in der Clozapin-Gruppe ist in dem Vorhandensein von potentiell gravierenderen UAW im Vergleich zu den anderen untersuchten Antipsychotika und in der damit einhergehenden häufigeren Konzentrationsbestimmung der klinischen Praxis

schon in der Eindosierung des Medikaments, oft ergänzend zu den vom Hersteller zwingend geforderten Untersuchungen bei Behandlung mit Clozapin, zu sehen. Bei Clozapin wird eine klinische Besserung bei Plasmakonzentrationen innerhalb des TR und ab 350 bis 400 µg/l als bedeutend höher bei gleichzeitiger Risikoreduktion für das Auftreten von UAW von etwa 40 % erachtet. Optimale klinische Ergebnisse sind bei einer Plasmakonzentration von 300 bis 700 µg/l zu erwarten [219]. Im untersuchten Clozapin-Patientenkollektiv differieren die Resultate bei Patienten, die innerhalb des TR lagen. So kam es bei etwa 50 % zu einer vollständigen Remission, wohingegen etwa 45 % bei der Gruppe der teilremittierten Patienten innerhalb des TR lagen. Bei 2 Patienten des Clozapin-Kollektivs kam es zu keiner feststellbaren Besserung der Psychopathologie über den Untersuchungszeitraum, beide befanden sich dabei innerhalb des TR. Aktuelle Studien finden teilweise eine signifikante Korrelation von Clozapin-Blutkonzentrationen und klinischer Wirkung, jedoch nur für Clozapin, nicht für den nur schwach wirksamen Hauptmetaboliten Norclozapin. Nach Spina et. al. existiert jedoch eine erhebliche Variabilität bezüglich der klinischen Wirkung bei jeder verabreichten Tagesdosis. Extrem hohe Plasmakonzentrationen bedingen hingegen jedoch häufig eine exzessive Zunahme von UAW [234]. Eine signifikante Korrelation von UAW und Plasmakonzentrationen konnte im Clozapin-Patientenkollektiv in dieser Arbeit nicht festgestellt werden, wohl aber tendenziell positive Assoziationen mit dem Auftreten von epileptischen Anfallsereignissen und Gewichtszunahme im höheren Konzentrationsbereich. Für Olanzapin wird als optimale Blutkonzentration ein Bereich zwischen 20 bis 40 ng/ml angesehen. Im hier untersuchten Olanzapin-Patientenkollektiv befand sich der relativ größte Anteil von rund 48 % innerhalb dieses Bereichs. Eine Konzentration über 80 ng/ml gilt als Schwelle für das vermehrte Auftreten von UAW [201]. Oberhalb 80 ng/ml befanden sich im untersuchten Kollektiv nur etwa 5 % aller Konzentrationen. Vergleichend zeigte sich in einer Studie von Bergemann et. al. bei einer Untersuchung von 71 mit Olanzapin behandelten Patienten mit einer mittleren Tagesdosis von 17,5 mg (von 5 bis 40 mg/Tag) eine mittlere Konzentration von 54,2 ng/ml (von 1,2 bis 208 ng/ml). Ähnlich der

vorliegenden Arbeit zeigte sich ein linearer Anstieg der Plasmakonzentration mit der verabreichten Tagesdosis [24]. Patel et al. fanden bei einer Untersuchung von 5856 Blutproben von 3207 Patienten über die Jahre 1999 – 2009 eine Anzahl von 35 % innerhalb des Konzentrationsbereiches von 20 bis 39 ng/ml bei verabreichten Tagesdosen von 2,5 bis 20 mg im steady-state [185]. Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich ebenso ein Zusammenhang zwischen verabreichter Dosis und Plasmakonzentration im Sinne eines linearen Anstiegs, jedoch keine eindeutige Korrelation zwischen Plasmakonzentration und klinischem Behandlungsverlauf, weder unter Berücksichtigung des generellen Verlaufs noch bezüglich der einzelnen untersuchten psychopathologischen Komponenten. Somit zeigt diese Studie ein ähnliches Ergebnis wie eine Untersuchung von Bishara et. al., die zwar auch ein direktes lineares Verhältnis zwischen Olanzapin-Dosis und Plasmakonzentration fand, jedoch generell bei einer Tagesdosis zwischen 10 und 15 mg einen Therapieerfolg als am wahrscheinlichsten erachtet, da in diesem Dosisbereich bereits 65 % der striatalen D2-Rezeptoren angesprochen werden und höhere Dosen nicht mehr als wirksamer angesehen werden und Ausnahmefällen vorbehalten bleiben sollten [31]. Ergänzend sei hier auch die Untersuchung von Hatta et.al. erwähnt, die aus pharmakokinetischer Sicht keinen Grund für eine Behandlung einer akuten Schizophrenie mit höher dosiertem Olanzapin (> 20 mg/d) findet [97]. Bei den UAW zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz einer Häufung von Gewichtszunahme, metabolischen Veränderungen und Dyskinesien mit steigender Plasmakonzentration, so finden sich in Relation mehr Patienten mit den vorgenannten UAW in einem Dosisbereich innerhalb oder oberhalb des TR. Im Risperidon-Patientenkollektiv befanden sich 66,5 % innerhalb des TR von 20 bis 60 ng/ml. Es zeigte sich ein streng linear ansteigendes Verhältnis von Tagesdosis und Plasmakonzentration von Risperidon und 9-OH-Risperidon. Die relativ am häufigsten verabreichten täglichen Dosen waren in absteigender Häufigkeit 6, 5 und 4 mg. Gemäß Li et.al findet sich ein optimales Verhältnis von Wirksamkeit und UAW in exakt diesem Dosisbereich, wohingegen bei höheren Dosen keine wesentlichen Vorteile mehr bei jedoch deutlich zunehmender Häufigkeit an UAW und insbesondere Dyskinesien zu erwarten sind [137]. Bei

Betrachtung des Behandlungsverlaufs zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang von Plasmakonzentration und Remission, weder bei Betrachtung der generellen Remission als auch bezüglich der einzelnen Komponenten.

#### **4.5 Dosisbezogene Referenzbereiche**

Im Gesamtpatientenkollektiv befanden sich 53,3 % innerhalb des gewünschten dosisbezogenen Zielbereichs im Vergleich zu den 68 % der Wirkstoffkonzentrationen, die entsprechend der AGNP-Consensus-Leitlinie im Blut eines normalen Patientenkollektivs zu erwarten ist [103]. In der Clozapin-Gruppe lagen 59,1 % der Patienten innerhalb des gewünschten dosisbezogenen Bereichs. Bei 9 Patienten lag eine Verteilung unterhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs bei gleichzeitig niedrigem therapeutischen Bereich vor, was auf eine Induktion metabolisierender Enzyme durch Ernährung oder Nikotinkonsum hinweisen kann. Eine Studie von Haslemo et al. fand einen Nikotinkonsum von bereits 7–12 Zigaretten täglich als ausreichend für eine maximale Enzyminduktion des für die Metabolisierung von Clozapin verantwortlichen Cytochroms [94]. Alternativ kommt ein noch nicht vorliegendes pharmakokinetisches Gleichgewicht nach Dosisänderung oder eine insuffiziente Patientenadhärenz in Frage. Von diesen 9 Patienten wurde die deutliche Mehrzahl, 8 Patienten, mit einer psychiatrischen Komedikation behandelt. Einer dieser Patienten wurde mit dem SSRI Paroxetin komediziert, welcher als potenter CYP-2D6-Inhibitor eigentlich einen verlangsamten Metabolismus und somit eine höhere Plasmakonzentration von Clozapin und Norclozapin bedingen müsste [235]. Jedoch fanden Wetzel et. al. keine signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen von Clozapin und Paroxetin [270]. Ebenso wurde ein Patient mit dem AAP Amisulprid komediziert. Bei dieser Kombination sollten keine pharmakokinetischen Interaktionseffekte auftreten [25]. Bei einem Patienten war ein erhöhter dosisbezogener Bereich bei gleichzeitig niedrigem therapeutischem Bereich feststellbar, was auf einen verlangsamten Arzneimittelmetabolismus durch Komedikation, Koffein oder auch Nahrungsfaktoren hinweist. Dieser Patient wurde mit einer psychiatrischen

Komedikation aus Quetiapin und Aripiprazol behandelt. Eine Komedikation von Quetiapin und Clozapin bedingt möglicherweise eine gesteigerte Plasmakonzentration von Quetiapin von bis zu 86 %. Zudem wirken beide Substanzen additiv antagonistisch am Dopaminrezeptor und sedierend bzw. atemdepressiv, was insbesondere in der initialen Behandlungsphase eine sorgfältige klinische Überwachung notwendig macht [43]. Bei 2 Patienten lag ein erhöhter dosisbezogener bei gleichzeitig hohem therapeutischem Bereich vor, was als kritische Konstellation mit verringertem Verteilungsvolumen und höherer Bioverfügbarkeit eine deutlich erhöhte Gefahr von UAW birgt. Einer dieser Patienten wurde mit dem Antidepressivum Paroxetin und dem KAP Chlorprothixen komediziert, wobei Paroxetin, wie oben beschrieben, als potenter CYP-2D6-Inhibitor einen verlangsamten Abbau und somit eine erhöhte Plasmakonzentration von Clozapin bedingen kann [235]. Eine Komedikation mit Chlorprothixen ist kritisch, da eine Verstärkung von EPMS und sedierender, atemdepressiver Wirkungen auftreten kann [82]. Im Olanzapin-Kollektiv lagen 68,4 % der Patienten innerhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs, 13,4 % unterhalb und 18,4 % oberhalb des gewünschten Bereichs. 15 Patienten im Clozapin-Kollektiv befanden sich im erhöhten C/D-Bereich und gleichzeitig im passenden Therapeutischen Bereich, wovon 13 eine psychiatrische Komedikation erhielten. Als ursächlich für eine solche Konstellation kommen eine metabolisch inhibierende Komedikation, Nahrungsgewohnheiten oder exzessiver Koffeinkonsum in Frage. Allerdings müssen auch ein ggf. noch nicht erreichtes pharmakokinetisches Gleichgewicht nach Dosisreduktion, eine Leberinsuffizienz oder eine nicht im ‚Talspiegel‘ durchgeführte Blutentnahme berücksichtigt werden. Einer dieser Patienten erhielt als Komedikation das anxiolytische Medikament Pregabalin, was in einer Studie von Schjerner et. al. erhöhte Plasmakonzentrationen und wahrscheinlich Anfallsereignisse und Stürze bedingen kann [214]. Eine indirekte Dosissteigerung von Clozapin durch das eigentlich renal eliminierte Pregabalin durch direkte oder indirekte hepatische Effekte vermuten Gahr et. al. und Englisch et. al. [68, 77]. Ein Patient wurde mit dem AAP Amisulprid komediziert, welches nach Bowskill et. al. keinen Effekt auf die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichtem

Clozapin hat [37]. Ebenfalls wurde ein Patient mit dem neueren AAP Aripirazol komediziert, welches nach Englisch et. al hinsichtlich Clozapin kein Interaktionspotential besitzt [69]. Dies wird auch nachvollziehbar, wenn man die hepatische Metabolisierung von Clozapin (überwiegend über CYP1A2) und von Aripiprazol (über CYP3A4 und geringfügig CYP2D6) berücksichtigt. Ähnliches gilt für eine vorhandene Komedikation mit Citalopram, welches bei fehlender Enzyminduktion oder -inhibition hinsichtlich Clozapin kein pharmakokinetisches Interaktionspotenzial besitzt und für einige Autoren als Antidepressivum der Wahl in Kombination mit Clozapin zu sehen ist [39, 247]. Im Clozapinkollektiv wurden 3 Patienten mit dem SSRI Sertralin komediziert. Davon befanden sich 2 Patienten im erhöhten dosisbezogenen bei passendem TR, und ein Patient im passenden therapeutischen und dosisbezogenen Bereich. Bei dieser Kombination ist eine Inhibition des Abbaus von Clozapin durch Sertralin zu berücksichtigen mit Anstieg der Clozapin-Plasmakonzentration von bis zu 52 %. Centorrino et. al. beschreiben in ihrer Studie die Gefahr einer deutlichen Plasmakonzentrations-Erhöhung von Clozapin durch SSRIS (unabhängig von einem speziellen SSRI) bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen [47]. Zudem ist unter dieser Kombination ein erhöhtes Risiko eines plötzlichen Herztods durch eine Verstärkung einer Clozapin-induzierten Kardiomyopathie und von kardialen Arrhythmien zu berücksichtigen [104]. Im Olanzapin-Kollektiv befanden sich 68,4 % innerhalb, 13,4 % unterhalb und 18,4 % oberhalb des gewünschten dosisbezogenen Bereichs. 5 Patienten lagen im niedrigen C/D- und gleichzeitig zu niedrigen Therapeutischen Bereich, wovon 3 eine psychiatrische Komedikation erhielten. 2 Patienten wurden mit dem Stimmungsstabilisator Valproat komediziert, welche die Plasmakonzentration von Olanzapin bei gleichzeitiger Verabreichung signifikant verringert [95, 159, 237, 258]. In einem niedrigeren dosisbezogenem bei passendem Therapeutischem Bereich befanden sich 5 Patienten, wovon 4 eine psychiatrische Komedikation erhielten. Einer wurde mit dem AAP Quetiapin komediziert, ein erhöhtes Risiko einer additiv zentralnervösen Wirkung ist unter dieser Kombination zu erwarten und auf Anzeichen von EPMS sollte geachtet werden. 2 Patienten wurden mit den KAP Zuclopenthixol und Flupentixol



komediziert, wobei auf vergleichbare UAW geachtet werden sollte [84]. 11 Patienten befanden sich im gewünschten Therapeutischen, jedoch erhöhten dosisbezogenen Bereich, davon erhielten 6 Patienten eine psychiatrische Komedikation. Einer dieser Patienten wurde mit Lithium komediziert, welches die Olanzapinkonzentrationen jedoch eher zu verringern scheint [24]. Bei 3 Patienten lag ein erhöhter Therapeutischer Bereich bei gleichzeitig erhöhtem dosisbezogenem Bereich als prinzipiell kritische Konstellation vor. Von diesen Patienten erhielten 2 eine psychiatrische Komedikation, einer davon mit dem hochpotenten KAP Benperidol, einer mit dem KAP Flupentixol, wobei beide keine pharmakokinetisch relevanten Interaktionen verursachen sollten [24]. Vergleichend fanden Olesen et. al. in einer Untersuchung von 56 mit Olanzapin und gleichzeitig mit dem potenten Enzyminduktor Carbamazepin medizierten Patienten um 36 % niedrigere C/D-Verhältnisse als in der Gruppe ohne psychiatrische Komedikation [179]. In einer dieser Arbeit ähnlichen Studie aus Schweden kommen Skogh et. al. zu den Ergebnissen, dass in der Gruppe mit UAW die Mediane der Blutkonzentrationen um 22 % höher waren und Patienten mit enzyminduzierender psychiatrischer Komedikation um 71 % niedrigere C/D-Verhältnisse aufwiesen als diejenigen ohne entsprechende Medikation. Als konzentrationsbeeinflussend wurden dabei insbesondere Geschlecht, Rauchgewohnheiten und Komedikationen angesehen [228]. Hinsichtlich des Behandlungserfolgs zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang zur Verteilung im dosisbezogenen Referenzbereich, weder bezüglich eines generellen Remissionsstatus noch hinsichtlich der definierten Einzelfaktoren. Bei Auswertung der aufgetretenen UAW unter Berücksichtigung der Verteilung im dosisbezogenen Referenzbereich zeigte sich eine (statistisch nicht signifikante) Häufung von inner- oder oberhalb liegender Werte bei metabolischen Veränderungen sowie bei Dyskinesien. Im Risperidon-Kollektiv befanden sich 75,8 % der Patienten innerhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs, 17,7 % befanden sich unterhalb, 6,5 % oberhalb. Bei 10 Patienten lag ein erniedrigter therapeutischer bei gleichzeitig niedrigem dosisbezogenen Bereich vor, wovon 5 Patienten eine psychiatrische Komedikation erhielten. Davon wurde ein Patient mit Valproinsäure komediziert, welches in Kombination mit Risperidon

signifikant häufiger zu metabolischen UAW und Gewichtszunahme führen kann, was bei diesem Patienten jedoch nicht festzustellen war [159]. Eine Valproat-Augmentation zu Risperidon kann jedoch grundsätzlich bei schweren Krankheitsverläufen eine höhere Remissionsrate bewirken [245].

Pharmakokinetisch scheint eine Komedikation mit Valproat keine signifikanten Auswirkungen zu haben [233]. Ein Patient wurde mit Quetiapin komediziert, worunter additive pharmakodynamische Effekte mit Verlängerung der QT-Zeit im EKG beschrieben sind [21]. Ein weiterer Patient dieser Gruppe wurde mit Citalopram komediziert, was als kritische Kombination bei Hemmung kardialer Kaliumkanäle beider Substanzen und konsekutiver additiver QT-Intervall-Verlängerung gilt [33, 75, 210]. Eine weitere Komedikation erfolgte mit dem AAP Aripiprazol, bei welcher eine additive antagonistische Dopaminwirkung berücksichtigt werden sollte. Ein Patient dieser Gruppe hatte einen passenden Therapeutischen Bereich bei niedrigem dosisbezogenem Bereich und wurde mit Ziprasidon und Valproinsäure komediziert. Während eine pharmakokinetische Wechselwirkung von Risperidon mit Ziprasidon nicht anzunehmen ist, besteht allerdings ein erhöhtes Risiko für EPMS bei additivem Antagonismus am Dopaminrezeptor [196]. Bei 3 Patienten lag ein erhöhter therapeutischer bei gleichzeitig bestehendem erhöhtem dosisbezogenen Bereich vor, davon erhielten 2 Patienten eine psychiatrische Komedikation. Einer dieser Patienten erhielt eine Komedikation aus Lamotrigin, wobei mit dieser Kombination laut einigen Autoren kein bekanntes Interaktionsrisiko bei guter klinischer Verträglichkeit besteht [44, 236]. Dies ist auch pharmakokinetisch plausibel, da Risperidon weitgehend über CYP2D6 abgebaut wird und Lamotrigin kein Inhibitor dieses Enzymsystems ist. Dennoch gibt es einen Fallbericht mit einer Erhöhung der Risperidonkonzentration unter gleichzeitiger Behandlung mit Lamotrigin [28]. Ein Patient wurde mit dem Antidepressivum Venlafaxin komediziert. Dieser Patient befand sich innerhalb des dosisbezogenen und innerhalb des Therapeutischen Referenzbereichs. Bei dieser Kombination ist eine Hemmung der Elimination von Risperidon durch Venlafaxin mit Anstieg der Plasmakonzentration von bis zu 32 % zu berücksichtigen und ein regelmäßiges TDM empfehlenswert [9].

#### **4.6 Arzneimittelmetabolismus und Metabolit-/Parent-Verhältnisse**

Im untersuchten Gesamtkollektiv befanden sich 138 Patienten (68 %) des Gesamtpatientenkollektivs innerhalb der gewünschten Verteilung der Metabolit-/Parent-Verhältnisse, entsprechend zu den gemäß AGNP-Konsensuspapier erwarteten 68 % eines Studienkollektivs. Im Clozapin-Patientenkollektiv lagen 47 Patienten (71,2 %), im Olanzapin-Patientenkollektiv 66 (88,2%) und im Risperidon-Kollektiv lediglich 25 Patienten (40,3 %) innerhalb der gewünschten Verteilung. Bei den Patienten, die einen niedrigen M/P-Faktor aufweisen, kommen als Ursache eine Non-Adhärenz, eine nicht im Talspiegel durchgeführte Blutentnahme, im Falle von Clozapin eine CYP1A2- oder CYP2C19-, im Falle von Olanzapin eine CYP1A2- und im Falle von Risperidon eine CYP2D6-inhibierende Komedikation in Frage. Entsprechend kann bei hohem M/P-Faktor eine CYP-induzierende Komedikation ursächlich sein. Sollten vorgenannte Punkte auszuschliessen sein, ist bei kleinem M/P-Faktor ein langsam-metabolisierender und bei hohem M/P-Faktor ein rasch-metabolisierender-Status aufgrund genetischer Besonderheiten des Patienten wahrscheinlich [103]. Im Clozapinkollektiv befanden sich 9 Patienten unterhalb des gewünschten dosisbezogenen Bereichs, wovon 6 einen passenden und 3 Patienten einen zu hohen M/P-Quotienten aufwiesen. Von den Patienten mit zu hohem dosisbezogenen Bereich wiesen 11 einen normalen und 7 Patienten einen niedrigen M/P-Quotienten auf. Im Olanzapinkollektiv befanden sich 10 Patienten unterhalb des gewünschten dosisbezogenen Bereichs, wovon 2 einen erhöhten M/P-Quotienten als Zeichen einer raschen Metabolisierung aufwiesen. Von den 12 Patienten mit erhöhtem C/D-Bereich wiesen hingegen 2 Patienten einen verringerten M/P-Quotienten auf. Im Risperidon-Kollektiv hatten 11 Patienten einen verringerten dosisbezogenen Bereich, davon hatten ein Patient einen verringerten und 6 Patienten einen erhöhten M/P-Quotienten. Dahingegen wiesen 3 Patienten einen erhöhten C/D-Bereich auf, von diesen hatten 2 einen verringerten M/P-Quotienten. Insgesamt befanden sich 9 Patienten mit aberrantem therapeutischem und dosisbezogenem Bereich zugleich außerhalb des gewünschten M/P-Verhältnisses.

#### **4.7 Klinischer Behandlungsverlauf**

In der hier durchgeführten Studie kam es beim betrachteten Gesamtpatientenkollektiv bei 60 Patienten (29,4 %) zu einer Remission, bei 130 (64,7 %) zu einer Teilremission und bei 12 Patienten (5,9 %) zu keiner feststellbaren Remission über den Behandlungszeitraum. Die Ergebnisse sind somit denen großer Studien wie der bekannten CATIE (Clinical Trials of Intervention Antipsychotic Effectiveness)-Studie mit vergleichbar breiten Einschlusskriterien und einem langen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten ähnlich. In der CATIE-Studie wird ein Therapieabbruch von 74 % aller Studienteilnehmer im Mittel nach 4,6 Monaten beschrieben, einzig bei Olanzapin lag die Abbruchzeit bei einem Mittel von 9,2 Monaten höher [169]. Die Ergebnisse zu Stimmungs- und Antriebsniveau zeigten, dass ein großer Teil des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs an affektiven Beeinträchtigungen litt, so zeigten lediglich 39,2 % ein ausgeglichenes Antriebs- und 40,7 % ein ausgeglichenes Stimmungsniveau, wohingegen es bei 60,1 % zu eingeschränkter oder nicht feststellbarer Besserung des Antriebsniveaus und bei 59,3 % zu eingeschränkter oder nicht feststellbarer Besserung des Affektes kam. Vergleichbare Ergebnisse liefern aktuelle Studien zu depressiver Symptomatik von schizophrenen Patienten. So stellten Sönmez et. al in einer Studie fest, dass von 299 Patienten mit Schizophrenie über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren nach einem Jahr 28,0 %, nach 2 Jahren 20,0 %, nach 5 Jahren 16,0 % und nach 10 Jahren 19,0 % unter manifesten depressiven Symptomen litten. Eine begleitende Beeinträchtigung von Stimmungs- und Antriebsniveau ist insbesondere bei vermuteter schlechterer Langzeitprognose relevant [231]. Bei 57,8 % des Gesamtpatientenkollektivs war eine vollständige Remission florider psychotischer Symptome feststellbar, was die Hauptindikation für die in dieser Studie untersuchten Psychopharmaka darstellte. Im untersuchten Clozapin-Patientenkollektiv kam es nur bei 24,2 % zu einer vollständigen Remission, wobei sich bei der vollständig remittierten Gruppe des Clozapin-Kollektivs der überwiegende Anteil innerhalb des therapeutischen Referenzbereiches befand. Bei Betrachtung des Stimmungs- und Antriebsniveaus liegt der Anteil einer vollständigen Remission mit 33,3 %

niedriger, der Anteil der vollständig remittierten Patienten hinsichtlich psychotischer Symptome mit 56,1 % auf einem ähnlich hohen Niveau wie im Gesamtpatientenkollektiv. Ein Grund für eine anhaltende Beeinträchtigung des Stimmungs- und Antriebsniveaus kann in dem Einsatz von Clozapin bei oft chronisch kranken schizophrenen Patienten mit häufig begleitender schizophrener Residual- und Negativsymptomatik sowie auch dem Auftreten postschizophrener Depressionen nach akuten Krankheitsphasen und somit schlechterer Prognose liegen. Diese Auffassung vertreten auch Fakra et. al., wonach Clozapin zur Behandlung von besonders schweren, therapierefraktären schizophrenen Patienten mit gewalttätigem oder suizidalem Verhalten zur Anwendung kommen kann, beziehungsweise eine Anwendung zuvor therapierefraktärer Psychosen mit Clozapin effektiv und erfolgreich sein kann [20, 71]. Von den vollständig remittierten Patienten des Clozapin-Kollektivs lag unter Berücksichtigung der Faktoren Stimmungs- und Antriebsniveau der jeweils größte Anteil unterhalb des therapeutischen Referenzbereiches. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich bei Betrachtung der psychotischen Symptomatik, bei welcher der größte Anteil der voll remittierten Patienten unterhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs lag. Bei Auswertung des Olanzapin-Kollektivs gelang insgesamt eine vollständige Remission bei 28,9 % der untersuchten Patienten, im Vergleich zu einer vollständigen Besserung von 38,2 % bei der psychopathologischen Komponente Antriebsniveau und 43,4 % bei der Affektivität. Hinsichtlich der psychotischen Symptomatik zeigte sich eine vollständige Besserung bei 56,6 % der Patienten im Olanzapin-Kollektiv. Von diesen Patienten bildete jeweils den größten Anteil diejenige Patientengruppe, die sich innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs befand. Im Risperidon-Kollektiv kam es bei 35,5 % zu einer vollständigen, bei 4,8 % zu einer nicht feststellbaren und bei 59,7 % zu einer teilweise feststellbaren Besserung über den Beobachtungszeitraum. Bei Beurteilung des klinischen Behandlungsverlaufes fiel eine tendenzielle Häufung von innerhalb und oberhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs befindlichen Plasmakonzentrationen bei teil- oder vollständig remittierten Patienten auf und zwar sowohl bei der Beurteilung einer generellen Remission als auch bei

Analyse der psychopathologischen Einzelfaktoren. Bei den vollständig remittierten Patienten lagen etwa 60 % der Plasmakonzentrationen innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs. Im Vergleich kommt eine Untersuchung von Riedel et. al. zu dem Schluss, dass Patienten, die auf eine Therapie mit Risperidon ansprechen, signifikant niedrigere Blutkonzentrationen von Risperidon (+ 9-OH-Risperidon) aufweisen als Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie bei ähnlich dosierten oralen Verabreichungen. Zudem wird von einer hohen interindividuellen Variabilität bei der Metabolisierung von Risperidon und seinem Metaboliten ausgegangen [204]. Bei Auswertung der Affektivität zeigte sich bei 45,2 % eine vollständige, bei 53,2 % eine teilweise und bei 1,6 % keine feststellbare Remission. Im Kollektiv der vollständig remittierten Patienten befanden sich 65 % der Plasmakonzentrationen innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs. Bei Auswertung des Antriebsniveaus fand sich eine vollständige Remission bei 46,8 %, eine partielle Remission bei 51,6 % und keine feststellbare Remission bei 1,6 % des untersuchten Kollektivs. Innerhalb der Gruppe der vollständig remittierten Patienten befanden sich dabei 65 % innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs. In der Analyse des Remissionsstatus der psychotischen Symptomatik kam es bei 59,7 % zu einer vollständigen, bei 37,1 % zu einer teilweisen und bei 3,2 % zu keiner Verbesserung über den Beobachtungszeitraum. Von den innerhalb der vollständig remittierten Gruppe liegenden Patienten befanden sich etwa 55 % innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs. Ein eindeutiger statistischer Zusammenhang zwischen klinischem Behandlungsverlauf und dem durchgeführten TDM konnte nicht nachgewiesen werden, wobei dabei ursächlich mitverursachend sicher auch die insgesamt immer noch relativ niedrige Fallzahl von 204 Patienten fungiert.

#### **4.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Im Clozapinkollektiv zeigten sich bei 24,2 % eine Gewichtszunahme und bei 13,6 % metabolische Veränderungen. Es fand sich eine leichte Häufung von metabolischen Störungen im höheren therapeutischen Bereich. Bei der UAW ‚Gewichtszunahme‘ zeigte sich keine eindeutige Assoziation zum TR. Diese

Ergebnisse sind den Resultaten vergleichender aktueller Studien ähnlich, in welchen zwar von einem hohen Risiko von Gewichtszunahme und Störungen im Fettstoffwechsel unter einer Clozapin-Behandlung ausgegangen wird, eine Dosisabhängigkeit jedoch nicht oder nur in geringem Umfang belegbar zu sein scheint [17, 23, 100, 125, 128, 226]. Weiter zeigte sich ein häufiges Auftreten von vegetativen UAW im Clozapin-Kollektiv von 53 % ohne eindeutige Abhängigkeit vom therapeutischen oder dosisbezogenen Referenzbereich. Insgesamt besteht somit im Rahmen einer Behandlung mit Clozapin ein generell relativ hohes Risiko der Entwicklung von UAW, eine Korrelation mit Plasmakonzentrationen besteht jedoch, abgesehen für das Auftreten von epileptischen Anfallsereignissen, nur schwach ausgeprägt [92, 256, 273]. Ergänzend sei hier die Untersuchung von Remington et. al. angeführt, welche eine Häufung von typischen UAW bei der Behandlung mit Clozapin finden, wie etwa das Auftreten epileptischer Anfälle, jedoch kein klares Verhältnis von verabreichter Dosis, Plasmakonzentration und UAW belegen können [202]. In der Olanzapin-Gruppe war ein vermehrtes Auftreten von Gewichtszunahme sowie metabolischen Veränderungen bei Plasmakonzentrationen innerhalb und oberhalb des therapeutischen sowie dosisbezogenen Referenzbereichs feststellbar. So lagen bei den mit Olanzapin behandelten Patienten mit vorhandener Gewichtszunahme etwa 84 % der Plasmakonzentrationen innerhalb des TR. Bei den metabolischen Veränderungen zeigte sich, dass etwa 81 % der Patienten mit metabolischen Veränderungen innerhalb des TR (ohne statistische Signifikanz) lagen. Vergleichend finden aktuelle Studienergebnisse überwiegend keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Olanzapin- und Desmethyl-Olanzapinkonzentrationen im Blut und der UAW Gewichtszunahme [51, 120]. Pawelczyk et.al. fanden in einer Untersuchung einen deutlichen Anstieg von Cholesterol, Triglyceriden innerhalb eines 12-wöchigen Behandlungszeitraumes mit Olanzapin, welche zuvor während einer 10-wöchigen Behandlung mit Risperidon nicht auftraten und anschliessend unter Behandlung mit Aripiprazol sogar rückläufig waren [188]. In aktuellen Studien wird ein Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen und dem Auftreten von EPMS als eher unwahrscheinlich erachtet, jedoch steigt die

Inzidenz mit einer initial höheren Tagesdosis von Risperidon [204]. Insgesamt treten EPMS unter Risperidon häufiger auf als unter anderen AAP, was auch in dieser Arbeit feststellbar war, wobei im Clozapin-Kollektiv bei 12,1 % (welche jedoch bei Auftreten der UAW mit den Psychopharmaka Benperidol, Haloperidol oder Promethazin komediziert worden waren, so daß von einer Auslösung der EPMS durch diese Medikamente auszugehen ist), im Olanzapin-Kollektiv bei 23,7 % und im Risperidon-Kollektiv bei 35,5 % EPMS feststellbar waren [123]. Bei Auswertung der UAW fiel eine leichte Häufung von Dyskinesien sowie von Gewichtszunahme im mittleren und höheren Konzentrationsbereich auf. Zu ähnlichen Erkenntnissen kommen einige vergleichende Studien [61, 213, 257]. In einer etwas älteren Studie von Olesen et.al. konnte hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Konzentrationen von Risperidon und 9-OH-Risperidon und UAW gefunden werden [178]. Ein Grund für die unterschiedliche Verteilung bezüglich des dosisbezogenen Referenzbereichs der untersuchten Medikamentengruppen und der Verteilung von > 70 % des Risperidon-Kollektivs innerhalb diesem ist am ehesten in dem von der AGNP definierten großen dosisbezogenen Zielbereich von Risperidon (+9-OH-Risperidon) zu sehen [103]. Weiter zeigte sich eine positive Assoziation zwischen Gewichtszunahme und einer überwiegenden Verteilung in höheren Plasmakonzentrationen. Eine vergleichende Studie von Sahoo et. al. stellt ebenfalls einen Zusammenhang zwischen verabreichter Dosis und einem vermehrten Auftreten von Gewichtszunahme her [206]. Insgesamt besteht unter Risperidon ein erhöhtes Risiko für eine Gewichtszunahme [171], jedoch weniger als unter Behandlung mit Clozapin oder Olanzapin, was den Ergebnissen dieser Arbeit entspricht [205]. Ebenso fanden sich vegetative UAW überwiegend im mittleren und hohen therapeutischen Bereich. Ähnliche Ergebnisse finden Liang et. al. für ein dosisassoziiertes Auftreten einer häufig feststellbaren vegetativen UAW, der Sialorrhoe [141]. Auch kardiale UAW wiesen positive Assoziationen mit einer Verteilung im mittleren und höheren therapeutischen Konzentrationsbereich auf. Im Risperidon-Kollektiv wurden 10 Patienten zeitweise zusätzlich mit dem AAP Quetiapin behandelt. Hervorzuheben ist hierbei ein Fall, bei welchem es unter dieser Kombination zu



behandlungsbedürftigen kardialen Arrhythmien kam. In der verfügbaren Literatur sind unter dieser Arzneimittelkombination ebenso kardiale Komplikationen beschrieben und eine Kombination dieser Psychopharmaka wird als kritisch bei der Behandlung von Risikopatienten erachtet [21]. Auch Pollak et.al sehen einen Zusammenhang zwischen hohen Risperidon-Konzentrationen im Blut und einem Auftreten von induzierten QT-Zeitverlängerungen [195]. Eine ältere Studie sah hingegen noch keinen generellen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von UAW und Serumkonzentrationen von Risperidon [178].

## **5. Zusammenfassung**

In dieser Arbeit wurde unter klinischen Bedingungen die Verteilung im Therapeutischen Bereich für die AAP Clozapin, Olanzapin und Risperidon von in einem Gemeindekrankenhaus einer deutschen Großstadt psychiatrisch behandelten Patienten untersucht und nachfolgend beurteilt, ob durch Berechnung von dosisbezogenen Bereichen und Metabolit- zu Parent-Verhältnissen Blutkonzentrationen außerhalb des TR erklärt werden können. Unsere Ergebnisse zeigten, daß sich 22% bis 50% der betrachteten Patienten nicht im empfohlenen Therapeutischen Referenzbereich befanden. Die Therapeutischen Referenzbereiche sind statistisch ermittelte Größen für ein heterogenes Gesamtkollektiv und umfassen nur die Streuung von  $\pm 1$  SD um den Mittelwert entsprechend den 68 % aus den AGNP-Untersuchungen. Es ist daher logisch, dass viele Patienten, vor allem unter Komedikation, nicht in diese Bereiche fallen. Dies haben die hier vorgelegten Untersuchungen bestätigt, wobei für Olanzapin und Risperidon die Daten der AGNP reproduziert werden konnten. Für eine individuelle Optimierung der Pharmakotherapie sollte daher besser ein individueller therapeutischer Bereich ermittelt werden, in dem der Patient einen klinisch positiven Effekt zeigt und keine UAWs entwickelt. Wenn dieser Bereich gefunden ist, kann über die Bestimmung von C/D und M/P bei groben Veränderungen rückgeschlossen werden, ob z. B. eine Komedikation für diese Abweichungen verantwortlich ist oder der Patient nicht compliant war. In unserer Arbeit konnten bei den Patienten unterhalb des empfohlenen Therapeutischen Bereichs in mehr als der Hälfte der Fälle fehlende Adhärenz (C/D), fehlerhafte Dosierung (C/D) oder eine beschleunigte Stoffwechsellage (M/P) als mögliche Ursachen eruiert werden. Bei Patienten oberhalb des Therapeutischen Referenzbereichs konnte in 40% der Fälle eine inhibierte Stoffwechsellage (M/P) als wahrscheinliche Ursache festgestellt werden. Bei der Therapieeinleitung können genetische Polymorphismen im CYP-System über den Phänotyp erkannt werden, wodurch Dosisanpassungen oder ein Wechsel der Medikation erfolgen können. Die Bestimmung des Phänotyps über das M/P-Verhältnis ist weit kostengünstiger als ein pharmakogenetisches Screening vor Einleitung einer Therapie, das dann in jedem Fall eine TDM nach

sich zieht, um den Patienten adäquat zu dosieren, falls keine therapeutische Alternative gefunden werden kann. Somit ist ein Ergebnis unserer Arbeit, daß neben einer Bestimmung von Blutkonzentrationen von Antipsychotika eine Berechnung dosisbezogener Bereiche sowie von Metabolit-/Parent-Verhältnissen nützliche Werkzeuge zur Individualisierung und Optimierung der Psychopharmakotherapie in der Psychiatrie sein können. Im zweiten Teil der Arbeit, der Auswertung der klinischen Behandlungsverläufe und der aufgetretenen UAW unter Berücksichtigung der Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Bereich, zeigte sich zwar kein eindeutig statistisch signifikanter Zusammenhang mit klinischen Behandlungsergebnissen oder typischen UAW, jedoch tendenziell positive Assoziationen zwischen entsprechender Verteilung im therapeutischen und dosisbezogenen Bereich für die hier untersuchten Antipsychotika. Bei mittlerweile hoch sensitiven und präzisen labormedizinischen Verfahren, die bei einem TDM von Psychopharmaka zur Anwendung kommen, könnte ein Gegenstand weiterer Studien eine Präzisierung der definierten Faktoren und Referenzbereiche sein, um noch genauere Vorhersagen über den Behandlungsverlauf oder das Auftreten von UAW treffen zu können. Weiter könnten durch ergänzende Arbeiten in Zusammenarbeit von Labormedizinern und klinisch tätigen Psychiatern weitere Erkenntnisse zum TDM von AP unter Berücksichtigung fachspezifischer Schwerpunkte und Expertisen gewonnen werden.

## 6. Literatur

### A:

1. Atypical antipsychotic drugs information. U.S. Food and Drug Administration
2. Clozaril bulletin (1998) Novartis Pharmaceuticals Australia Pty. Ltd. and Aids International Pty. Ltd., Frenchs Forest, N.S.W.
3. Adamaszek M, Olbrich S, Hegerl U et al. (2011) Das Myokarditisrisiko einer Clozapin-Therapie und bei anderen atypischen Antipsychotika (The risk for myocarditis of clozapine and other atypical antipsychotics: case report and study of the literature). *Psychiatr Prax* 38(4): 201–203. doi: 10.1055/s-0030-1266074
4. Agid O, Schulze L, Arenovich T et al. (2013) Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol* 23(9):1017–1022. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.04.010
5. Aktories K, Forth W (2013) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker; mit 305 Tabellen, 11. überarb. Aufl. Urban & Fischer in Elsevier, München.
6. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D et al. (2004) Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 2: 5–99; discussion 100–102; quiz 103–104.
7. Al-Ruthia YS, Hong SH, Solomon D (2014) Do depressed patients on adjunctive atypical antipsychotics demonstrate a better quality of life compared to those on antidepressants only? A comparative cross-sectional study of a nationally representative sample of the US population. *Res Social Adm Pharm*. doi: 10.1016/j.sapharm.2014.06.001
8. Amann BL, Wesuls R, Landin Romero R et al. (2013) Deeskalationstechniken und atypische Neuroleptika in der Behandlung der akuten Manie (De-escalation and atypical antipsychotics in the treatment of acute mania). *Fortschr Neurol Psychiatr* 81 Suppl 1: 9–16. doi: 10.1055/s-0033-1335241
9. Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP et al. (1999) Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. *J Clin Pharmacol* 39(3): 297–309.
10. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM et al. (2005) Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162(3): 441–449. doi: 10.1176/appi.ajp.162.3.441
11. Aravagiri M, Marder SR, Nuechterlein KH et al. (2003) Intra- and interindividual variations in steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients treated chronically with various doses of risperidone. *Ther Drug Monit* 25(6): 657–664.
12. Aravagiri M, Marder SR, Wirshing D et al. (1998) Plasma concentrations of risperidone and its 9-hydroxy metabolite and their relationship to dose in schizophrenic patients: simultaneous determination by a high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Pharmacopsychiatry* 31(3): 102–109. doi: 10.1055/s-2007-979308

13. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C et al. (2010) Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(11):CD006633. doi: 10.1002/14651858.CD006633.pub2
14. Asmal L, Flegar SJ, Wang J et al. (2013) Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD006625. doi: 10.1002/14651858.CD006625.pub3
15. Assion HJ, Kolbinger HM, Rao ML et al. (1996) Lymphocytopenia and thrombocytopenia during treatment with risperidone or clozapine. *Pharmacopsychiatry* 29(6): 227–228. doi: 10.1055/s-2007-979577

## **B:**

16. Back C, Wittmann M, Haen E (2011) Verwirrheitszustände als wichtige Arzneimittelwirkung (Delirium induced by drug treatment). *Ther Umsch* 68(1): 27–33. doi: 10.1024/0040-5930/a000116
17. Bai YM, Lin C, Chen J et al. (2011) Association of weight gain and metabolic syndrome in patients taking clozapine: an 8-year cohort study. *J Clin Psychiatry* 72(6): 751–756. doi: 10.4088/JCP.09m05402yel
18. Bano MD, Mico JA, Agujetas M et al. (2001) Olanzapine efficacy in the treatment of cocaine abuse in methadone maintenance patients. Interaction with plasma levels (Eficacia del antipsicótico olanzapina en el tratamiento del abuso de cocaína en pacientes en mantenimiento con metadona. Interacción en los niveles plasmáticos). *Actas Esp Psiquiatr* 29(4): 215–220.
19. Bar K, Koschke M, Berger S et al. (2008) Influence of olanzapine on QT variability and complexity measures of heart rate in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 28(6): 694–698. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818a6d25
20. Beck K, Howes O (2013) Optimising treatment of refractory schizophrenia. *Psychopharmacology* 227(2): 373–374. doi: 10.1007/s00213-013-3076-y
21. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD (2001) Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol* 20(4): 215–219.
22. Belaizi M, Yahia A, Mehssani J et al. (2013) Catatonie aiguë: questions diagnostique et pronostique, et place des antipsychotiques atypiques (Acute catatonia: Questions, diagnosis and prognostics, and the place of atypical antipsychotics). *Encephale* 39(3): 224–231. doi: 10.1016/j.encep.2012.06.032
23. Benkert O, Hippus H (©2013 [erschienen 2012]) *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*, 9., vollst. überarb. u. aktual. Aufl. Springer, Heidelberg.
24. Bergemann N, Frick A, Parzer P et al. (2004) Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 37(2):63–68. doi: 10.1055/s-2004-815527
25. Bergemann N, Kress KR, Frick A et al. (2005) Amisulpride has no effect on plasma clozapine concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 25(5): 494–497.
26. Besnard I, Auclair V, Callery G et al. (2014) Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance (Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques: physiopathologie,

- clinique et surveillance). *Encephale* 40(1):86–94. doi: 10.1016/j.encep.2012.03.002
27. Best-Shaw L, Gudbrandsen M, Nagar J et al. (2014) Psychiatrists' perspectives on antipsychotic dose and the role of plasma concentration therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 36(4): 486–493. doi: 10.1097/FTD.0000000000000041
  28. Bienentreu SD, Kronmüller KH (2005) Increase in risperidone plasma level with lamotrigine. *Am J Psychiatry* 162(4): 811–812. doi: 10.1176/appi.ajp.162.4.811-a
  29. Bird AM, Smith TL, Walton AE (2011) Current treatment strategies for clozapine-induced sialorrhea. *Ann Pharmacother* 45(5): 667–675. doi: 10.1345/aph.1P761
  30. Birkeland SF (2013) Psychopharmacological treatment and course in paranoid personality disorder: a case series. *Int Clin Psychopharmacol* 28(5): 283–285. doi: 10.1097/YIC.0b013e328363f676
  31. Bishara D, Olofinjana O, Sparshatt A et al. (2013) Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol* 33(3): 329–335. doi: 10.1097/JCP.0b013e32831828b28d5
  32. Bishara D, Taylor D (2014) Adverse effects of clozapine in older patients: epidemiology, prevention and management. *Drugs Aging* 31(1): 11–20. doi: 10.1007/s40266-013-0144-2
  33. Blaschke D, Parwani AS, Huemer M et al. (2007) Torsade de pointes during combined treatment with risperidone and citalopram. *Pharmacopsychiatry* 40(6): 294–295. doi: 10.1055/s-2007-992147
  34. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M et al. (2010) Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry* 71(3): 280–286. doi: 10.4088/JCP.08m04250yel
  35. Bogers, J P A M, Cohen D, Schulte, P F J et al. (2012) Clozapine-induced leukopenia: arguments for rechallenge. *Ir J Med Sci* 181(1): 155–156. doi: 10.1007/s11845-011-0782-5
  36. Bohlega SA, Al-Foghom NB (2013) Drug-induced Parkinson's disease. A clinical review. *Neurosciences (Riyadh)* 18(3): 215–221.
  37. Bowskill, Sally V J, Patel MX, Handley SA et al. (2012) Plasma amisulpride in relation to prescribed dose, clozapine augmentation, and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2002–2010. *Hum Psychopharmacol* 27(5): 507–513. doi: 10.1002/hup.2256
  38. Brennan MD (2014) Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics* 15(6): 869–884. doi: 10.2217/pgs.14.50
  39. Brosen K, Naranjo CA (2001) Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 11(4): 275–283.
  40. Bschor T, Bauer M (2013) Nebenwirkungs- und Risikoprofil von Lithium. Kritische Bewertung einer systematischen Übersicht und Metaanalyse (Side effects and risk profile of lithium: critical assessment of a systematic review and meta-analysis). *Nervenarzt* 84(7): 860–863. doi: 10.1007/s00115-013-3766-z

41. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. (2010) The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 36(1): 71–93. doi: 10.1093/schbul/sbp116

**C:**

42. Caetano D (2014) Use of anticonvulsants as prophylaxis for seizures in patients on clozapine. *Australas Psychiatry* 22(1): 78–83. doi: 10.1177/1039856213502829
43. Castberg I, Skogvoll E, Spigset O (2007) Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry* 68(10): 1540–1545.
44. Castberg I, Spigset O (2006) Risperidone and lamotrigine: no evidence of a drug interaction. *J Clin Psychiatry* 67(7): 1159.
45. Castberg I, Spigset O (2008) Prescribing patterns and the use of therapeutic drug monitoring of psychotropic medication in a psychiatric high-security unit. *Ther Drug Monit* 30(5): 597–603. doi: 10.1097/FTD.0b013e31818622c4
46. Castle D, Keks N, Newton R et al. (2013) Pharmacological approaches to the management of schizophrenia: 10 years on. *Australas Psychiatry* 21(4): 329–334. doi: 10.1177/1039856213486211
47. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR et al. (1996) Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 153(6): 820–822.
48. Charbonneau K, Landry P (2008) Leukopenia and neutropenia after intoxication with diphenhydramine (Nytol) during clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 28(6):706–707. doi:10.1097/JCP.0b013e31818d7e78
49. Chaves KM, Serrano-Blanco A, Ribeiro SB et al. (2013) Quality of life and adverse effects of olanzapine versus risperidone therapy in patients with schizophrenia. *Psychiatr Q* 84(1): 125–135. doi: 10.1007/s11126-012-9233-3
50. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio, Adolfo et al. (2003) Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 64(4): 451–458.
51. Citrome L, Stauffer VL, Chen L et al. (2009) Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. *J Clin Psychopharmacol* 29(3): 278–283. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a289cb
52. Clarke WP, Chavera TA, Silva M et al. (2013) Signalling profile differences: paliperidone versus risperidone. *Br J Pharmacol* 170(3): 532–545. doi: 10.1111/bph.12295
53. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP et al. (2010) Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine: norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993–2007. *Ther Drug Monit* 32(4): 438–447. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181dad1fb
54. Cuerda C, Velasco C, Merchán-Naranjo J et al. (2014) The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure

and physical activity. *Eur J Clin Nutr* 68(2): 146–152. doi: 10.1038/ejcn.2013.253

#### **D:**

55. Darling P, Huthwaite MA (2011) Infection-associated clozapine toxicity. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 5(3): 159–160. doi:10.3371/CSRP.5.3.7
56. Degner D, Nitsche MA, Bias F et al. (2011) EEG alterations during treatment with olanzapine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261(7): 483–488. doi: 10.1007/s00406-011-0208-4
57. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP (2014) Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 34(2): 244–255. doi: 10.1097/JCP.0000000000000087
58. Deng C (2013) Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 42(3): 545–563. doi: 10.1016/j.ecl.2013.05.006
59. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC (2011) Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther* 17(6): 750–760. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x
60. Detke HC, Lauriello J, Landry J et al. (2014) Within-drug benefit-risk evaluation of olanzapine long-acting injection at one and two years of treatment. *Int J Methods Psychiatr Res.* doi: 10.1002/mpr.1443
61. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I et al. (2014) Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects. *Biomed Res Int* 2014:656370. doi: 10.1155/2014/656370
62. Dominguez-Jimenez JL, Puente-Gutierrez JJ, Pelado-Garcia EM et al. (2012) Liver toxicity due to olanzapine. *Rev Esp Enferm Dig* 104(11): 617–618.
63. Dragovic S, Gunness P, Ingelman-Sundberg M et al. (2013) Characterization of human cytochrome P450s involved in the bioactivation of clozapine. *Drug Metab. Dispos.* 41(3): 651–658. doi: 10.1124/dmd.112.050484
64. Drew L (2013) Clozapine and agranulocytosis: re-assessing the risks. *Australas Psychiatry* 21(4): 335–337. doi: 10.1177/1039856213491990
65. Du J, Zhang A, Wang L et al. (2010) Relationship between response to risperidone, plasma concentrations of risperidone and CYP3A4 polymorphisms in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol* 24(7): 1115–1120. doi: 10.1177/0269881109104932

#### **E:**

66. Ecker GE (1994) Delirhäufigkeit unter Clozapin. [s.n.], [s.l.].
67. Egberts KM, Mehler-Wex C, Gerlach M (2011) Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 44(6): 249–253. doi: 10.1055/s-0031-1286291
68. Englisch S, Alm B, Meyer-Lindenberg A et al. (2012) Pregabalin-associated increase of clozapine serum levels. *J Clin Psychopharmacol* 32(1): 127. doi:10.1097/JCP.0b013e31823f6540
69. Englisch S, Zink M (2008) Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(6): 1386–1392. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.02.010



70. Evans WE, Relling MV (1999) Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286(5439): 487–491.

**F:**

71. Fakra E, Azorin J (2012) Clozapine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 13(13): 1923–1935. doi: 10.1517/14656566.2012.709235
72. Falissard B, Mauri M, Shaw K et al. (2011) The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol* 26(6): 291–302. doi: 10.1097/YIC.0b013e32834a5bf6
73. Fayad SM, Bruijnzeel DM (2012) A fatal case of adynamic ileus following initiation of clozapine. *Am J Psychiatry* 169(5): 538–539. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11111625
74. Freedman JL, Ryan CA, Coffey BJ (2011) Olanzapine-induced agranulocytosis in an adolescent male with psychosis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21(2): 185–189. doi: 10.1089/cap.2011.2202
75. Freudenreich O (2002) Exacerbation of idiopathic priapism with risperidone-citalopram combination. *J Clin Psychiatry* 63(3): 249–250.
76. Friedman JH, Fernandez HH (2002) Atypical antipsychotics in Parkinson-sensitive populations. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 15(3): 156–170.

**G:**

77. Gahr M, Schmid MM, Schonfeldt-Lecuona C (2012) Pregabalin-associated elevation of clozapine serum levels. *Pharmacopsychiatry* 45(7): 297–299. doi: 10.1055/s-0032-1306312
78. Galbally M, Snellen M, Walker S et al. (2010) Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care. *Aust N Z J Psychiatry* 44(2): 99–108. doi: 10.3109/00048670903487217
79. Gareri P, Fazio P de, Manfredi, Valeria Graziella Laura et al. (2014) Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J Clin Psychopharmacol* 34(1): 109–123. doi:10.1097/JCP.0b013e3182a6096e
80. Gautam S, Meena PS (2011) Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian J Psychiatry* 53(2): 128–133. doi: 10.4103/0019-5545.82537
81. Gierisch JM, Nieuwsma JA, Bradford DW et al. (2014) Pharmacologic and behavioral interventions to improve cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 75(5):e424-40. doi:10.4088/JCP.13r08558
82. Gjerden P, Slordal L, Bramness JG (2010) Prescription persistence and safety of antipsychotic medication: a national registry-based 3-year follow-up. *Eur J Clin Pharmacol* 66(9): 911–917. doi: 10.1007/s00228-010-0839-9
83. Gleixner C, Müller MJ, Wirth S (2013) Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis. 2013/14; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen, 9. Aufl. 2013/14. Medizinische Vlg- u. Inform.-Dienste, Breisach am Rhein.
84. Gomberg RF (1999) Interaction between olanzapine and haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 19(3): 272–273.

85. González Svatetz, Carlos A, Goday Arnó A (2014) Obesidad y cáncer: «las amistades peligrosas» (Obesity and cancer: «Dangerous friendship»). *Med Clin (Barc)*. doi:10.1016/j.medcli.2014.05.026
86. Goodnick PJ, Barrios CA (2001) Use of olanzapine in non-psychotic psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2(4): 667–680. doi: 10.1517/14656566.2.4.667
87. Gopal S, Hough D, Karcher K et al. (2013) Risk of cardiovascular morbidity with risperidone or paliperidone treatment: analysis of 64 randomized, double-blind trials. *J Clin Psychopharmacol* 33(2): 157–161. doi: 10.1097/JCP.0b013e318283983f
88. Graham JM, Sussman JD, Ford KS et al. (1998) Olanzapine in the treatment of hallucinosis in idiopathic Parkinson's disease: a cautionary note. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65(5): 774–777.
89. Guo JJ, Wu J, Kelton, Christina M L et al. (2012) Exposure to potentially dangerous drug-drug interactions involving antipsychotics. *Psychiatr Serv* 63(11):1080–1088. doi: 10.1176/appi.ps.201100443
90. Gupta A, Dadheech G, Yadav D et al. (2014) Metabolic issues in schizophrenic patients receiving antipsychotic treatment. *Indian J Clin Biochem* 29(2):196–201. doi: 10.1007/s12291-013-0415-z

## H:

91. Haddad PM, Brain C, Scott J (2014) Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas* 5:43–62. doi: 10.2147/PROM.S42735
92. Haring C, Neudorfer C, Schwitzer J et al. (1994) EEG alterations in patients treated with clozapine in relation to plasma levels. *Psychopharmacology (Berl)* 114(1): 97–100.
93. Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. (2013) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J. Biol. Psychiatry* 14(1): 2–44. doi: 10.3109/15622975.2012.739708
94. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L et al. (2006) The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 62(12): 1049–1053. doi: 10.1007/s00228-006-0209-9
95. Haslemo T, Olsen K, Lunde H et al. (2012) Valproic Acid significantly lowers serum concentrations of olanzapine-an interaction effect comparable with smoking. *Ther Drug Monit* 34(5): 512–517. doi: 10.1097/FTD.0b013e3182693d2a
96. Hasnain M, Vieweg, W Victor R (2013) Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgrad Med* 125(5): 117–129. doi: 10.3810/pgm.2013.09.2706
97. Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y et al. (2013) The possibility that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Psychiatry Res* 210(2): 396–401. doi: 10.1016/j.psychres.2013.07.005
98. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P (2003) Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)* 39(7): 551–557.

99. Hefner G, Laib AK, Sigurdsson H et al. (2013) The value of drug and metabolite concentration in blood as a biomarker of psychopharmacological therapy. *Int Rev Psychiatry* 25(5):494–508. doi: 10.3109/09540261.2013.836475
100. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM et al. (2005) Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 66(9): 1116–1121.
101. Hiemke C (2008) Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 64(2): 159–166. doi: 10.1007/s00228-007-0430-1
102. Hiemke C (2008) Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 Suppl 1: 21–27. doi: 10.1007/s00406-007-1005-y
103. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. (2011) AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 44(6): 195–235. doi: 10.1055/s-0031-1286287
104. Hoehns JD, Fouts MM, Kelly MW et al. (2001) Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination. *Ann Pharmacother* 35(7-8): 862–866.
105. Houthoofd, Sofie A M K, Morrens M, Sabbe, Bernard G C (2008) Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Ther* 30(9): 1565–1589. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.09.014
106. Huang W, Chang L, Kuo, Terry B J et al. (2013) Impact of antipsychotics and anticholinergics on autonomic modulation in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 33(2): 170–177. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182839052
107. Huber M, Andersohn F, Brönder E et al. (2014) Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 70(3): 339–345. doi: 10.1007/s00228-013-1618-1

## I:

108. Innamorati M, Baratta S, Di Vittorio C et al. (2013) Atypical antipsychotics in the treatment of depressive and psychotic symptoms in patients with chronic schizophrenia: a naturalistic study. *Schizophr Res Treatment* 2013:423205. doi:10.1155/2013/423205

## J:

109. Jauss M, Schroder J, Pantel J et al. (1998) Severe akathisia during olanzapine treatment of acute schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 31(4): 146–148. doi: 10.1055/s-2007-979317
110. Jesic MP, Jesic A, Filipovic JB et al. (2012) Extrapyrarnidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl* 65(11–12): 521–526.
111. Jin H, Shih PB, Golshan S et al. (2013) Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization. *J Clin Psychiatry* 74(1): 10–18. doi: 10.4088/JCP.12m08001

112. Jones ME, Campbell G, Patel D et al. (2013) Risk of Mortality (including Sudden Cardiac Death) and Major Cardiovascular Events in Users of Olanzapine and Other Antipsychotics: A Study with the General Practice Research Database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013:647476. doi: 10.1155/2013/647476

**K:**

113. Kane JM, Sharif ZA (2008) Atypical antipsychotics: sedation versus efficacy. *J Clin Psychiatry* 69 Suppl 1: 18–31.
114. Keck, PE Jr, Wilson DR, Strakowski SM et al. (1995) Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 56(10): 466–470.
115. Keefe, RS (2014) The longitudinal course of cognitive impairment in schizophrenia: an examination of data from premorbid through posttreatment phases of illness. *J Clin Psychiatry* 75 Suppl 2: 8–13. doi: 10.4088/JCP.13065su1.02
116. Kelly AC, Sheitman BB, Hamer RM et al. (2014) A naturalistic comparison of the long-term metabolic adverse effects of clozapine versus other antipsychotics for patients with psychotic illnesses. *J Clin Psychopharmacol* 34(4): 441–445. doi: 10.1097/JCP.0000000000000159
117. Kennedy SH, Giacobbe P, Placenza F et al. (2014) Depression treatment by withdrawal of short-term low-dose antipsychotic, a proof-of-concept randomized double-blind study. *J Affect Disord* 166: 139–143. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.014
118. Khaldi S, Kornreich C, Choubani Z et al. (2008) Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review (Antipsychotiques atypiques et syndrome malin des neuroleptiques: breve revue de la litterature). *Encephale* 34(6): 618–624. doi: 10.1016/j.encep.2007.11.007
119. King DJ, Burke M, Lucas RA (1995) Antipsychotic drug-induced dysphoria. *Br J Psychiatry* 167(4): 480–482.
120. Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V et al. (2008) Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol* 28(4): 392–400. doi: 10.1097/JCP.0b013e31817e63a5
121. Klotz U (2009) Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab. Rev.* 41(2): 67–76. doi: 10.1080/03602530902722679 [Zugriff 30.08.2015]
122. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. (2010) Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD006654. doi: 10.1002/14651858.CD006654.pub2
123. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S et al. (2011) Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD006626. doi:10.1002/14651858.CD006626.pub2

**L:**

124. Lako IM, van den Heuvel, Edwin R, Knegtering H et al. (2013) Estimating dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-

- analysis. *J Clin Psychopharmacol* 33(5): 675–681. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182983ffa
125. Lamberti JS, Costea GO, Olson D et al. (2005) Diabetes mellitus among outpatients receiving clozapine: prevalence and clinical-demographic correlates. *J Clin Psychiatry* 66(7): 900–906.
  126. Latif Z, Malik MA, Jabbar F et al. (2012) Clozapine-induced late leukopenia. *Ir J Med Sci* 181(1): 139–141. doi: 10.1007/s11845-010-0587-y
  127. Lee SH, Yang YY (1999) Reversible neurotoxicity induced by a combination of clozapine and lithium: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 62(3): 184–187.
  128. Leon J de, Diaz FJ, Josiassen RC et al. (2007) Weight gain during a double-blind multidosage clozapine study. *J Clin Psychopharmacol* 27(1): 22–27.  
doi: 10.1097/JCP.0b013e31802e513a
  129. Leon J de, Greenlee B, Barber J et al. (2009) Practical guidelines for the use of new generation antipsychotic drugs (except clozapine) in adult individuals with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 30(4): 613–669.  
doi: 10.1016/j.ridd.2008.10.010
  130. Leon J de, Wynn G, Sandson NB (2010) The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics* 51(1): 80–88. doi: 10.1176/appi.psy.51.1.80
  131. Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J et al. (2013) Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? *Seizure* 22(2): 141–143.  
doi: 10.1016/j.seizure.2012.10.009
  132. Lett TAP, Wallace T J M, Chowdhury NI et al. (2012) Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry* 17(3): 242–266. doi: 10.1038/mp.2011.109
  133. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 382(9896): 951–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
  134. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D et al. (1999) Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 35(1): 51–68.
  135. Levine M, Ruha A (2012) Overdose of atypical antipsychotics: clinical presentation, mechanisms of toxicity and management. *CNS Drugs* 26(7): 601–611.  
doi: 10.2165/11631640-000000000-00000
  136. Leysen JE, Janssen PM, Megens AA et al. (1994) Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J Clin Psychiatry* 55 Suppl: 5–12.
  137. Li C, Xia J, Wang J (2009) Risperidone dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD007474. doi: 10.1002/14651858.CD007474.pub2

138. Li G, Cheng G, Wu J et al. (2013) Drug-induced long QT syndrome in women. *Adv Ther* 30(9): 793–802. doi: 10.1007/s12325-013-0056-x
139. Li X, Cameron MD (2012) Potential role of a quetiapine metabolite in quetiapine-induced neutropenia and agranulocytosis. *Chem. Res. Toxicol.* 25(5): 1004–1011. doi: 10.1021/tx2005635
140. Li X, Ma S (2013) Recent developments in the discovery of novel antipsychotic agents modulating dopamine and serotonin receptors. *Curr Drug Targets* 14(8): 899–918.
141. Liang C, Liao W, Yang F et al. (2010) Risperidone-induced sialorrhea: dose-related? *Pharmacopsychiatry* 43(7): 282–283. doi: 10.1055/s-0030-1265197
142. Lieberman JA, Stroup TS (2010) Antipsychotic trials in schizophrenia. The CATIE project. Cambridge University Press, Cambridge, New York.
143. Lin Y, Chien Y (2012) Valproic Acid-related anticonvulsant hypersensitivity syndrome and subsequent olanzapine-related neutropenia and thrombocytopenia: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 32(1): 132–133. doi: 10.1097/JCP.0b013e318240dacf
144. Llerena A, Berecz R, Peñas-Lledó E et al. (2013) Pharmacogenetics of clinical response to risperidone. *Pharmacogenomics* 14(2): 177–194. doi: 10.2217/pgs.12.201
145. Lopez LV, Kane JM (2013) Plasma levels of second-generation antipsychotics and clinical response in acute psychosis: a review of the literature. *Schizophr. Res.* 147(2–3): 368–374. doi: 10.1016/j.schres.2013.04.002 [Zugriff 30.08.2015]
146. Lucas C, Donovan P (2013) ‘Just a repeat’ – When drug monitoring is indicated. *Aust Fam Physician* 42(1–2): 18–22.
147. Lung DD, Wu, Alan H B, Gerona RR (2013) Cardiotoxicity in a citalopram and olanzapine overdose. *J Emerg Med* 45(4): 554–558. doi:10.1016/j.jemermed.2013.04.033

## **M:**

148. Madhusoodanan S, Sinha S, Brenner R et al. (2001) Use of olanzapine for elderly patients with psychotic disorders: a review. *Ann Clin Psychiatry* 13(4): 201–213.
149. Manfredi G, Solfanelli A, Dimitri G et al. (2013) Risperidone-induced leukopenia: a case report and brief review of literature. *Gen Hosp Psychiatry* 35(1): 102.e3–6. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2012.03.009
150. Marder SR (2013) Monitoring treatment and managing adherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 74(10): e21. doi: 10.4088/JCP.12117tx2c
151. Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW et al. (2002) Hypotension and bradycardia in a healthy volunteer following a single 5 mg dose of olanzapine. *J Clin Pharmacol* 42(1): 104–106.
152. Martin A, O'Driscoll C, Samuels A (2008) Clozapine use in a forensic population in a New South Wales prison hospital. *Aust N Z J Psychiatry* 42(2): 141–146. doi: 10.1080/00048670701787529
153. Matsui DM (2012) Therapeutic drug monitoring in pregnancy. *Ther Drug Monit* 34(5): 507–511. doi: 10.1097/FTD.0b013e318261c372

154. McNeal KM, Meyer RP, Lukacs K et al. (2008) Using risperidone for Alzheimer's dementia-associated psychosis. *Expert Opin Pharmacother* 9(14): 2537–2543. doi: 10.1517/14656566.9.14.2537
155. Mehta S, Chen H, Johnson M et al. (2011) Risk of Serious Cardiac Events in Older Adults Using Antipsychotic Agents. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 9(2): 120–132. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.03.04
156. Melnik T, Soares BG, Puga, Maria Eduarda Dos Santos et al. (2010) Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J* 128(3): 141–166.
157. Meltzer HY (2012) Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 6(3): 134–144. doi: 10.3371/CSRP.6.3.5
158. Meltzer HY (2013) Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu. Rev. Med.* 64: 393–406. doi: 10.1146/annurev-med-050911-161504
159. Meltzer HY, Bonaccorso S, Bobo WV et al. (2011) A 12-month randomized, open-label study of the metabolic effects of olanzapine and risperidone in psychotic patients: influence of valproic acid augmentation. *J Clin Psychiatry* 72(12): 1602–1610. doi: 10.4088/JCP.10m05997
160. Mendoza MC, Lindenmayer JP (2009) N-desmethylozapine: is there evidence for its antipsychotic potential? *Clin Neuropharmacol* 32(3): 154–157. doi: 10.1097/WNF.0b013e31818d46f5
161. Miller DD (2004) Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 6(Suppl 2): 3–7.
162. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D et al. (2012) Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 42(1): 125–147. doi: 10.1017/S003329171100105X
163. Mitchell M, Kothare P, Bergstrom R et al. (2013) Single- and multiple-dose pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of olanzapine long-acting injection: an open-label, multicenter, nonrandomized study in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 35(12): 1890–1908. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.023
164. Molho ES, Factor SA (1999) Worsening of motor features of parkinsonism with olanzapine. *Mov Disord* 14(6): 1014–1016.
165. Mousavi SG, Rostami H, Sharbafchi MR et al. (2013) Onset of action of atypical and typical antipsychotics in the treatment of acute psychosis. *J Res Pharm Pract* 2(4): 138–144. doi: 10.4103/2279-042X.128142
166. Munshi TA, Volochniuk D, Hassan T et al. (2014) Clozapine-induced myocarditis: is mandatory monitoring warranted for its early recognition? *Case Rep Psychiatry* 2014:513108. doi: 10.1155/2014/513108
167. Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D et al. (2013) Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research

database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013;247486. doi: 10.1155/2013/247486

168. Musselman ME, Saely S (2013) Diagnosis and treatment of drug-induced hyperthermia. *Am J Health Syst Pharm* 70(1): 34–42. doi: 10.2146/ajhp110543

## **N:**

169. Naber D, Lambert M (2009) The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs* 23(8): 649–659. doi:10.2165/00023210-200923080-00002
170. Nazer LH, Shankar G, Ali BA et al. (2012) Fatal agranulocytosis associated with psychotropic medication use. *Am J Health Syst Pharm* 69(10): 863–867. doi: 10.2146/ajhp110195
171. Neovius M, Eberhard J, Lindstrom E et al. (2007) Weight development in patients treated with risperidone: a 5-year naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand* 115(4): 277–285. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00899.x
172. Ng W, Kennar R, Uetrecht J (2014) Effect of clozapine and olanzapine on neutrophil kinetics: implications for drug-induced agranulocytosis. *Chem. Res. Toxicol.* 27(7): 1104–1108. doi: 10.1021/tx500183x
173. Nguyen N, Pradel V, Micallef J et al. (2004) Drug-induced parkinson syndromes (Les syndromes parkinsoniens medicamenteux). *Therapie* 59(1): 105–112.
174. Nielsen J, Damkier P, Lublin H et al. (2011) Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 123(6): 411–422. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01710.x
175. Nielsen J, Kane JM, Correll CU (2012) Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord* 14(8): 863–869. doi: 10.1111/bdi.12018
176. Nivoli, Alessandra M A, Murru A, Goikolea JM et al. (2012) New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review. *J Affect Disord* 140(2): 125–141. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.015

## **O:**

177. O'Donovan C (2004) Achieving and sustaining remission in depression and anxiety disorders. *Canadian journal of psychiatry*, v. 49, no. 3, Supplement 1 (March 2004 mars). Canadian Psychiatric Association, Ottawa
178. Olesen OV, Licht RW, Thomsen E et al. (1998) Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Ther Drug Monit* 20(4): 380–384.
179. Olesen OV, Linnet K (1999) Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 21(1): 87–90.
180. Olesen OV, Linnet K (2000) Fluvoxamine-Clozapine drug interaction: inhibition in vitro of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 20(1): 35–42.
181. Owenby RK, Brown LT, Brown JN (2011) Use of risperidone as augmentation treatment for major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 45(1): 95–100. doi: 10.1345/aph.1P397



182. Owens DG (1994) Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: a review. *J Clin Psychiatry* 55 Suppl: 29–35.
183. Ozbilen M, Adams CE (2009) Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 29(2): 141–146. doi: 10.1097/JCP.0b013e31819a91f1

**P:**

184. Park YW, Kim Y, Lee JH (2012) Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. *World J Mens Health* 30(3): 153–159. doi: 10.5534/wjmh.2012.30.3.153
185. Patel MX, Bowskill S, Couchman L et al. (2011) Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1999–2009. *J Clin Psychopharmacol* 31(4): 411–417. doi: 10.1097/JCP.0b013e318221b408
186. Patteet L, Maudens KE, Sabb et al. (2014) High throughput identification and quantification of 16 antipsychotics and 8 major metabolites in serum using ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 429(51–58). doi: 10.1016/j.cca.2013.11.024
187. Patteet L, Morrens M, Maudens KE et al. (2012) Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Ther Drug Monit* 34(6): 629–651. doi: 10.1097/FTD.0b013e3182708ec5
188. Pawelczyk T, Pawelczyk A, Rabe-Jablonska J (2014) Olanzapine-induced triglyceride and aminotransferase elevations without weight gain or hyperglycemia normalized after switching to aripiprazole. *J Psychiatr Pract* 20(4): 301–307. doi: 10.1097/01.pra.0000452568.92449.3f
189. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martinez-Garcia O et al. (2008) Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophr Res* 99(1–3): 13–22. doi: 10.1016/j.schres.2007.10.022
190. Pérez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O et al. (2012) Long-term effect of haloperidol, olanzapine, and risperidone on plasma prolactin levels in patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 32(6): 804–808. doi: 10.1097/JCP.0b013e318272688b
191. Petersen AB, Andersen SE, Christensen M et al. (2014) Adverse effects associated with high-dose olanzapine therapy in patients admitted to inpatient psychiatric care. *Clin Toxicol (Phila)* 52(1): 39–43. doi: 10.3109/15563650.2013.862258
192. Peyrière H, Roux C, Ferard C et al. (2009) Antipsychotics-induced ischaemic colitis and gastrointestinal necrosis: a review of the French pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18(10): 948–955. doi: 10.1002/pds.1801
193. Piparva KG, Buch JG, Chandrani KV (2011) Analysis of Adverse Drug Reactions of Atypical Antipsychotic Drugs in Psychiatry OPD. *Indian J Psychol Med* 33(2): 153–157. doi: 10.4103/0253-7176.92067

194. Pirmohamed M, Park K (1997) Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis. Current status of research and implications for drug development. *CNS Drugs* 7(2): 139–158. doi: 10.2165/00023210-199707020-00005
195. Pollak PT, Verjee ZH, Lyon AW (2011) Risperidone-induced QT prolongation following overdose correlates with serum drug concentration and resolves rapidly with no evidence of altered pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 51(7): 1112–1115. doi: 10.1177/0091270010376973
196. Prakash C, Kamel A, Cui D et al. (2000) Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 49 Suppl 1: 35–42
197. Prata D, Mechelli A, Kapur S (2014) Clinically meaningful biomarkers for psychosis: A systematic and quantitative review. *Neurosci Biobehav Rev* 45C: 134–141. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.010
198. Pratt NL, Roughead EE, Ramsay E et al. (2010) Risk of hospitalization for stroke associated with antipsychotic use in the elderly: a self-controlled case series. *Drugs Aging* 27(11): 885–893. doi: 10.2165/11584490-000000000-00000

## R:

199. Ramamourthy P, Kumaran A, Kattimani S (2013) Risperidone associated paralytic ileus in schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 35(1): 87–88. doi: 10.4103/0253-7176.112214
200. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF (2006) Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol* 16(3): 148–155.
201. Rao ML, Hiemke C, Grasmäder K, Baumann P (2001) Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Fortschr Neurol Psychiatr* 69(11): 510–7.
202. Remington G, Agid O, Foussias G et al. (2013) Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)* 225(3): 505–518. doi: 10.1007/s00213-012-2922-7
203. Richa S, Yazbek J (2010) Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs* 24(6): 501–526. doi: 10.2165/11533180-000000000-00000
204. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M et al. (2005) Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255(4): 261–268. doi: 10.1007/s00406-004-0556-4

## S:

205. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S et al. (2007) Effect of olanzapine, risperidone, and haloperidol treatment on weight and body mass index in first-episode schizophrenia patients in India: a randomized, double-blind, controlled, prospective study. *J Clin Psychiatry* 68(11): 1793–1798.
206. Sahoo S, Mishra B, Akhtar S (2007) Dose-dependent acute excessive weight gain and metabolic changes in a drug-naïve patient on risperidone are reversible with discontinuation: a case report. *Br J Clin Pharmacol* 64(5):716. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02941.x

207. Sajatovic M, DiGiovanni SK, Bastani B et al. (1996) Risperidone therapy in treatment refractory acute bipolar and schizoaffective mania. *Psychopharmacol Bull* 32(1): 55–61.
208. Sajatovic M, Madhusoodanan S, Fuller MA et al. (2005) Risperidone for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 5(2): 177–187. doi: 10.1586/14737175.5.2.177
209. Sakurai H, Bies RR, Stroup ST et al. (2013) Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Schizophr Bull* 39(3): 564–574. doi: 10.1093/schbul/sbr189
210. Sala M, Vicentini A, Brambilla P et al. (2005) QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry* 4(1):1. doi: 10.1186/1744-859X-4-1
211. Salviato Balbão M, Cecílio Hallak, Jaime Eduardo, Arcoverde Nunes E et al. (2014) Olanzapine, weight change and metabolic effects: a naturalistic 12-month follow up. *Ther Adv Psychopharmacol* 4(1): 30–36. doi:10.1177/2045125313507738
212. Sárvári AK, Veréb Z, Uray IP et al. (2014) Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.005
213. Schillevoort I, Boer A de, Herings RM et al. (2001) Risk of extrapyramidal syndromes with haloperidol, risperidone, or olanzapine. *Ann Pharmacother* 35(12): 1517–1522.
214. Schjerning O, Lykkegaard S, Damkier P et al. (2015) Possible drug-drug interaction between pregabalin and clozapine in patients with schizophrenia: clinical perspectives. *Pharmacopsychiatry* 48(1): 15–18. doi: 10.1055/s-0034-1390468
215. Schmid CL, Streicher JM, Meltzer HY et al. (2014) Clozapine Acts as an Agonist at Serotonin 2A Receptors to Counter MK-801-Induced Behaviors through a  $\beta$ Arrestin2-Independent Activation of Akt. *Neuropsychopharmacology* 39(8): 1902–1913. doi: 10.1038/npp.2014.38
216. Schmidt HM, Hagen M, Kriston L et al. (2012) Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD003546. doi: 10.1002/14651858.CD003546.pub3
217. Schreiner A (2006) Treatment of bipolar mania with risperidone (Behandlung manischer Episoden bei bipolaren Storungen mit Risperidon). *Psychiatr Prax* 33 Suppl 1: 12–17. doi: 10.1055/s-2005-867024
218. Schroeder K, Fisher HL, Schäfer I (2013) Psychotic symptoms in patients with borderline personality disorder: prevalence and clinical management. *Curr Opin Psychiatry* 26(1): 113–119. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835a2ae7
219. Schulte P (2003) What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 42(7): 607–618.
220. Serretti A, Chiesa A (2011) A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 26(3): 130–140. doi: 10.1097/YIC.0b013e328341e434

221. Setoguchi S, Wang PS, Alan Brookhart M et al. (2008) Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc* 56(9): 1644–1650.  
doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01839.x
222. Shah V, Anderson J (2013) Clozapine-induced ischaemic colitis. *BMJ Case Rep* 2013. doi: 10.1136/bcr-2012-007933
223. Sharif ZA, Raza A, Ratakonda SS (2000) Comparative efficacy of risperidone and clozapine in the treatment of patients with refractory schizophrenia or schizoaffective disorder: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry* 61(7): 498–504.
224. Shin J, Choi N, Jung S et al. (2013) Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 27(7): 638–644.  
doi: 10.1177/0269881113482530
225. Signorelli MS, Nalis F, Battiato M et al. (2013) What about temperature? Haloperidol-induced hypothermia. *BMJ Case Rep* 2013.  
doi: 10.1136/bcr-2013-200321
226. Simon V, van Winkel R, Hert M de (2009) Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 70(7): 1041–1050.
227. Singh V, Bowden CL, Mintz J (2013) Relative effectiveness of adjunctive risperidone on manic and depressive symptoms in mixed mania. *Int Clin Psychopharmacol* 28(2): 91–95. doi: 10.1097/YIC.0b013e32835c7590
228. Skogh E, Reis M, Dahl M et al. (2002) Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit* 24(4): 518–526.
229. Smith RC, Lindenmayer J, Hu Q et al. (2010) Effects of olanzapine and risperidone on lipid metabolism in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized five month study. *Schizophr. Res.* 120(1–3): 204–209. doi: 10.1016/j.schres.2010.04.001
230. Söderberg MM, Dahl M (2013) Pharmacogenetics of olanzapine metabolism. *Pharmacogenomics* 14(11): 1319–1336. doi: 10.2217/pgs.13.120
231. Sönmez N, Rössberg JI, Evensen J et al. (2014) Depressive symptoms in first-episode psychosis: a 10-year follow-up study. *Early Interv Psychiatry*. doi: 10.1111/eip.12163
232. Spina E, Avenoso A, Facciola G et al. (1998) Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 13(3): 141–145.
233. Spina E, Avenoso A, Facciola G et al. (2000) Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit* 22(4): 481–485.
234. Spina E, Avenoso A, Facciola G et al. (2000) Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* 148(1): 83–89.

235. Spina E, Avenoso A, Salemi M et al. (2000) Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. *Pharmacopsychiatry* 33(6): 213–217. doi: 10.1055/s-2000-8361
236. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G et al. (2006) Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Ther Drug Monit* 28(5): 599–602. doi: 10.1097/01.ftd.0000246763.59506.b0
237. Spina E, D'Arrigo C, Santoro V et al. (2009) Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Ther Drug Monit* 31(6): 758–763. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181c0590e
238. Spina E, Leon J de (2014) Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 10(5): 721–746. doi: 10.1517/17425255.2014.885504
239. Stargardt T, Edel M, Ebert A et al. (2012) Effectiveness and cost of atypical versus typical antipsychotic treatment in a nationwide cohort of patients with schizophrenia in Germany. *J Clin Psychopharmacol* 32(5): 602–607. doi: 10.1097/JCP.0b013e318268ddc0
240. Steffenhagen N, Rummel-Kluge C, Himmerich H (2012) Stoffwechselstörungen unter antipsychotischer Therapie (Metabolic disorders under antipsychotic treatment). *Nervenarzt* 83(3): 337–344. doi: 10.1007/s00115-010-3207-1
241. Steinberg M, Lyketsos CG (2012) Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry* 169(9): 900–906. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12030342
242. Steinert T, Baier H, Fröscher W et al. (2011) Epileptische Anfälle unter der Behandlung mit Antidepressiva und Neuroleptika (Epileptic seizures during treatment with antidepressants and neuroleptics). *Fortschr Neurol Psychiatr* 79(3): 138–143. doi: 10.1055/s-0029-1245704
243. Studer PE (1995) Delirien und Temperaturerhöhungen unter der Behandlung mit Clozapin. [s.n.], [s.l.].
244. Suzuki H, Gen K, Inoue Y (2013) Comparison of the anti-dopamine D<sub>2</sub> and anti-serotonin 5-HT(2A) activities of chlorpromazine, bromperidol, haloperidol and second-generation antipsychotics parent compounds and metabolites thereof. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 27(4): 396–400. doi: 10.1177/0269881113478281
245. Suzuki T, Uchida H, Takeuchi H et al. (2009) Augmentation of atypical antipsychotics with valproic acid. An open-label study for most difficult patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 24(8): 628–638. doi: 10.1002/hup.1073

## T:

246. Takeuchi H, Suzuki T, Bies RR et al. (2013) Estimated dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy from plasma concentrations of atypical antipsychotics and subjective experience/drug attitude in schizophrenia: an analysis of the CATIE data. *Schizophr. Res.* 150(2–3): 373–379. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.033

247. Taylor D, Ellison Z, Ementon Shaw L et al. (1998) Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. *Int Clin Psychopharmacol* 13(1): 19–21.
248. Tiihonen J, Vartiainen H, Hakola P (1995) Carbamazepine-induced changes in plasma levels of neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 28(1): 26–28.  
doi: 10.1055/s-2007-979584
249. Tollefson GD, Beasley, C M Jr, Tran PV et al. (1997) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 154(4): 457–465.
250. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD et al. (1997) Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 58(5): 205–211.
251. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N (2014) Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open* 4(3):e004216. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004216
252. Tueth MJ (1994) Emergencies caused by side effects of psychiatric medications. *Am J Emerg Med* 12(2): 212–216.
253. Tybura P, Trześniowska-Drukała B, Bienkowski P et al. (2014) Pharmacogenetics of adverse events in schizophrenia treatment: Comparison study of ziprasidone, olanzapine and perazine. *Psychiatry Res* 219(2): 261–267. doi: 10.1016/j.psychres.2014.05.039

## V:

254. Vacheron-Trystram M, Braitman A, Cheref S et al. (2004) Antipsychotics in bipolar disorders (Antipsychotiques et troubles bipolaires). *Encephale* 30(5): 417–424.
255. Vanderlip ER, Chwastiak LA, McCarron RM (2014) Integrated care: non-fasting screening for cardiovascular risk among individuals taking second-generation antipsychotics. *Psychiatr Serv* 65(5): 573–576. doi: 10.1176/appi.ps.201400015
256. Varma S, Bishara D, Besag, Frank M C et al. (2011) Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 1(2): 47–66. doi: 10.1177/2045125311405566
257. Vasilyeva I, Biscontri RG, Enns MW et al. (2013) Movement disorders in elderly users of risperidone and first generation antipsychotic agents: a Canadian population-based study. *PLoS ONE* 8(5):e64217. doi: 10.1371/journal.pone.0064217
258. Vella T, Mifsud J (2014) Interactions between valproic acid and quetiapine/olanzapine in the treatment of bipolar disorder and the role of therapeutic drug monitoring. *J Pharm Pharmacol* 66(6): 747–759. doi: 10.1111/jphp.12209
259. Vera-Llonch M, Delea TE, Richardson E et al. (2004) Outcomes and costs of risperidone versus olanzapine in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorders: a Markov model. *Value Health* 7(5): 569–584. doi: 10.1111/j.1524-4733.2004.75008.x

260. Veselinović T, Schorn H, Vernaleken I et al. (2011) Effects of antipsychotic treatment on psychopathology and motor symptoms. A placebo-controlled study in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)* 218(4): 733–748. doi: 10.1007/s00213-011-2368-3
261. Vieta E, Goikolea JM, Corbella B et al. (2001) Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 62(10): 818–825.
262. Viikki M, Kampman O, Seppala N et al. (2014) CYP1A2 polymorphism-1545C T (rs2470890) is associated with increased side effects to clozapine. *BMC Psychiatry* 14:50. doi: 10.1186/1471-244X-14-50
263. Vila-Rodriguez F, Tsang P, Barr AM (2013) Chronic benign neutropenia/agranulocytosis associated with non-clozapine antipsychotics. *Am J Psychiatry* 170(10): 1213–1214. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13020215

## **W:**

264. Wakamatsu A, Aoki K, Sakiyama Y et al. (2013) Predicting pharmacokinetic stability by multiple oral administration of atypical antipsychotics. *Innov Clin Neurosci* 10(3): 23–30.
265. Wang C, Zhang Z, Li W et al. (2004) The differential effects of steady-state fluvoxamine on the pharmacokinetics of olanzapine and clozapine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 44(7): 785–792. doi: 10.1177/0091270004266621
266. Wang P, Si T (2013) Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders. *Shanghai Arch Psychiatry* 25(3): 134–140. doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2013.03.002
267. Wang S, Han C, Lee S et al. (2012) Paliperidone: a review of clinical trial data and clinical implications. *Clin Drug Investig* 32(8): 497–512. doi: 10.2165/11634440-000000000-00000
268. Weathermon R, Crabb DW (1999) Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health* 23(1): 40–54.
269. Werner F, Coveñas R (2014) Safety of antipsychotic drugs: focus on therapeutic and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf* 13(8): 1031–1042. doi: 10.1517/14740338.2014.935761
270. Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A et al. (1998) Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 18(1): 2–9.
271. World Health Organization (2013) ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
272. Woods SW (2003) Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64(6): 663–667.

## **Y:**

273. Yanik T, Kursungoz C, Sutçigil L et al. (2013) Weight gain in risperidone therapy: investigation of peripheral hypothalamic neurohormone levels in psychotic patients. *J Clin Psychopharmacol* 33(5): 608–613. doi: 10.1097/JCP.0b013e318297980e
274. Yusufi B, Mukherjee S, Flanagan R et al. (2007) Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship

with clozapine dose and plasma concentration. *Int Clin Psychopharmacol* 22(4): 238–243. doi: 10.1097/YIC.0b013e32819f8f17

**Z:**

275. Zanarini MC, Schulz SC, Detke H et al. (2012) Open-label treatment with olanzapine for patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 32(3): 398–402. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182524293
276. Zhang XR, Zhang ZJ, Zhu RX et al. (2011) Sexual dysfunction in male schizophrenia: influence of antipsychotic drugs, prolactin and polymorphisms of the dopamine D2 receptor genes. *Pharmacogenomics* 12(8): 1127–1136.  
doi: 10.2217/pgs.11.46



## 7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Klinikums Stuttgart unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Wieland durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Wieland, welcher das Manuskript korrigiert hat sowie mit Frau Dr. med. Dr. b-g. M. Shipkova, Fachärztin für Laboratoriumsmedizin am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin im Klinikum Stuttgart, Fachärztin für Klinisches Labor, Fellow of the European Board of Medical Biopathology. Die Plasmakonzentrationen der untersuchten Medikamente und deren Metaboliten wurden vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin im Klinikum Stuttgart zur Verfügung gestellt. Die Auswertung der Patientenakten im Klinikum Stuttgart, die Feststellung der verabreichten Tagesdosen der Antipsychotika daraus sowie sämtliche Berechnungen der TDM- bzw. AGNP-Faktoren wurden von mir eigenständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Wieland und Frau Dr. Shipkova durchgeführt. Die weitere statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Herrn Prof. Dr. Wieland, Frau Dr. Shipkova und Herrn Dr. S. Müller (MUON-STAT, Stuttgart) durch mich. Es erfolgte eine stilistisch-rechtschreibliche Beratung durch das Unternehmen LeWis-Wissenschaftslektorat und Textwerkstatt, Stuttgart.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 16.02.2016

---

Daniel Renné

## **8. Veröffentlichungen**

Teile dieser Arbeit wurden auf dem 14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology vom 11.10.-15.10.2015 in Rotterdam/Niederlande im Rahmen eines Vortrags vorgestellt und als „Best Oral Presentation in TDM“ ausgezeichnet:

Renné, D; Bürgy, M; Wieland, E; Shipkova, M., Application of the AGNP-Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry to Patients under Therapy with the Antipsychotics Clozapine, Olanzapine and Risperidone in a Community Hospital in Germany

## 9. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. E. Wieland und meiner Betreuerin Frau Dr. Shipkova für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die hervorragende Betreuung während der Arbeit, für die aufgewendete Zeit und alle Hilfestellungen, ganz herzlich bedanken.

Besonders danke ich dem Ärztlichen Direktor des Zentrums für Seelische Gesundheit im Klinikum Stuttgart, Herrn Prof. Dr. Dr. M. Bürgy, M.Sc., durch dessen Unterstützung eine solche Arbeit erst möglich wurde.

Großer Dank gilt Herrn Dr. S. Müller für die ausgezeichnete Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gebührt meiner liebevollen Frau Andreea.  
Ohne dich wäre diese Arbeit nie entstanden.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, die mich immer unterstützten, an mich glauben und mein Studium und alles, was danach kam, ermöglicht haben.

## **10. Lebenslauf**

Entfernt in elektronischer Version.